

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES CON TRASPLANTE

**HEPÁTICO: incidencia, factores de riesgo, repercusión clínica y evolución
histórica a lo largo de 18 años**



Doctorando:

EDUARDO ENRIQUE RUBIO GONZÁLEZ

Directores:

Profesor Víctor Sánchez Turrión

Profesor Valentín Cuervas-Mons Martínez

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

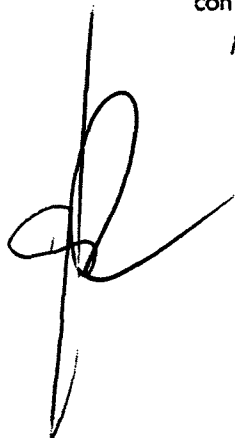
HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO



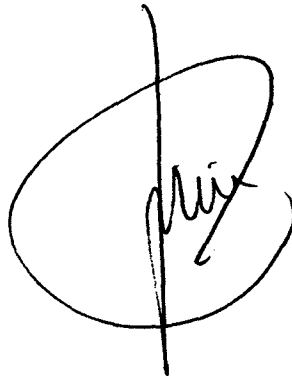
Reg. F.M.: 27.055

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral
con la censura de solamente un laude por unanimidad

Madrid, 25 abril 2007



- Javier Llanos



1-12



Agradecimientos.

Después de cinco años de ilusiones y cambios sustanciales en mi vida personal y profesional, son muchas las personas que han contribuido a la culminación de esta tesis doctoral, por medio de estas líneas mi más eterno agradecimiento.

- **Al Prof. D. Víctor Sánchez Turrión, por la paciencia brindada, la enseñanza compartida, y tantas horas de quirófano.**
- **Al Prof. D. Valentín Cuervas-Mons, por sus consejos, comprensión y estímulos constantes.**
- **A D^a Isabel Millán, del Servicio de Bioestadística del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por su tiempo incondicional en el análisis e interpretación de datos.**
- **A mis compañeros clínicos y quirúrgicos de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Puerta de Hierro, por descubrir una nueva familia.**
- **A los compañeros del Servicio de Cirugía por su compañía, respeto y disponibilidad permanente.**
- **A mis dos familias; la vieja, en México ausente pero inolvidable y la nueva, en España por su presencia constante, su respeto, apoyo y cariño.**

A Cristina

**“Es verdad que los cirujanos del trasplante
salvan la vida de sus pacientes, pero éstos
también nos rescatan a todos nosotros y
dan significado a nuestro trabajo”**

T.E. Starzl.

ÍNDICE GENERAL

Índice de abreviatuas.....	9
Índice de figuras.....	11
Índice de tablas.....	13
1.- Introducción.....	15
1.1. Antecedentes históricos.....	16
1.2. Trasplante ortotópico de hígado.....	18
1.2.1a. Indicación y selección de candidatos.....	19
1.2.1b. Cirugía en el donante.....	25
1.2.1c. Cirugía en el receptor.....	26
1.3. Complicaciones del trasplante ortotópico de hígado.....	28
1.4. Complicaciones biliares.....	30
1.4.1. Tipos de complicaciones biliares.....	30
1.4.2. Factores etiológicos.....	32
1.4.3. Tipos de reconstrucción biliar.....	36
1.4.4. Frecuencia de las complicaciones biliares.....	37
1.4.5. Consideraciones anatómicoquirúrgicas.....	39
1.4.6. Injertos de tamaño reducido.....	40
1.4.7. Complicaciones precoces.....	43
1.4.8. Diagnóstico de las complicaciones biliares precoces.....	43
1.4.9. Manejo terapéutico de las complicaciones biliares precoces.....	45
1.4.10. Complicaciones tardías.....	46
1.4.11. Diagnóstico de las complicaciones biliares tardías.....	49
1.4.12. Manejo terapéutico de las complicaciones biliares tardías...	50

1.4.13. Estenosis anastomótica.....	51
1.4.14. Estenosis no anastomótica.....	52
1.3.15. Síndrome de obstrucción biliar: litiasis y barro biliar.....	54
1.3.16. Disfunción del esfínter de Oddi.....	55
1.3.17. Mucocoele del conducto cístico.....	56
1.3.18. Neuroma postraumático.....	56
2. Objetivo.....	57
3. Pacientes y métodos.....	59
3.1. Diseño.....	60
3.2. Población.....	60
3.3. Definición de casos y controles.....	60
3.4. Complicaciones biliares: definición y clasificación.....	61
3.5. Complicaciones biliares: manifestaciones clínicas, diagnóstico tratamiento.....	62
3.6. Variables analizadas en el estudio de casos y controles.....	65
3.7. Estudio estadístico.....	66
4. Resultados.....	68
4.1. Incidencia de la complicación biliar.....	69
4.2. Datos demográficos y características generales.....	70
4.3. Incidencia desglosada de las complicaciones biliares.....	73
4.4. Fístula biliar.....	75
4.5. Estenosis biliar.....	79
4.6. Litiasis biliar.....	84
4.7. Evolución de las complicaciones biliares en tres períodos consecutivos.....	87

4.8. Supervivencia del injerto en los pacientes con complicaciones	
biliares postrasplante hepático según el tipo de complicación	89
4.9. Repercusión de la complicación biliar sobre la supervivencia	
del injerto y del paciente.....	90
4.10. Causas de muerte y de retrasplante en los pacientes con y sin	
complicación biliar después del trasplante.....	92
4.11. Factores de riesgo de desarrollo de complicación biliar	
después del trasplante hepático.....	94
5. Discusión.....	96
6. Conclusiones.....	110
7. Bibliografía.....	113
8. Apéndice I.....	133

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABO	Sistema de grupos sanguíneos ABO
CB	Complicaciones biliares
CBP	Cirrosis biliar primaria
CMV	Citomegalovirus
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CTPH	Colangiografía percutánea transhepática
CyA	Ciclospina
Eco	Ecografía abdominal
EE	Esfinterotomía Endoscópica
FA	Fosfatasa alcalina
GGT	Gammaglutamiltranspeptidasa
GOT	Transaminasa glutámico-oxalacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
h	Horas
HIDA	Ácido imidodiacético
HLA	Sistema mayor de histocompatibilidad
HTP	Hipertensión portal
IC	Índice de confianza
i.v.	intravenoso
IRA	Insuficiencia renal aguda
LDH	Lactato deshidrogenasa

NP	Neuroma postraumático
OKT3	Anticuerpos monoclonales antilinfocitos CD3
RMN	Resonancia magnética nuclear
RTOH	Retrasplante ortotópico de hígado
Solución UW	Solución de preservación de la Universidad de Wisconsin
Tac	Tacrolimus
TAC	Tomografía axial computerizada
TOH	Trasplante ortotópico de hígado
tto	Tratamiento
U	Unidades
UCI	Unidad de cuidados intensivos
Univ.	Universidad
v.o.	vía oral
VEB	Virus de Epstein-Barr
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHD	Virus de la hepatitis Delta
VHS	Virus del herpes simple
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1. Enfermedad hepática en receptores de trasplante hepático**
- Figura 2. Enfermedad de base en receptores de trasplante hepático**
- Figura 3. Etiología de las complicaciones biliares**
- Figura 4. Algoritmo diagnóstico de la complicaciones biliares**
- Figura 5. Cronograma de las complicaciones biliares postrasplante**
- Figura 6. Algoritmo de manejo de las complicaciones biliares**
- Figura 7. Complicaciones de la vía biliar en pacientes con trasplante hepático agrupadas en tres categorías**
- Figura 8. Complicaciones de la vía biliar en pacientes con trasplante hepático, distribuidas según combinación de las mismas**
- Figura 9. Distribución temporal de los casos de fístula biliar durante el postoperatorio del trasplante hepático**
- Figura 10. CPRE: Fístula biliar (flecha) en receptor de trasplante hepático**
- Figura 11. Distribución temporal de las estenosis biliares postrasplante**
- Figura 12. Colangiografía transKehr: Estenosis (flecha) de la anastomosis biliar**
- Figura 13. CPTH: Estenosis (flechas) intrahepática múltiple**
- Figura 14. Distribución temporal de la litiasis biliar**
- Figura 15. CPRE: Litiasis (flecha) en un receptor de trasplante hepático**
- Figura 16. Evolución de las complicaciones biliares dividida en tres períodos de tiempo consecutivos: 1986-1992 (155 trasplantes), 1993-1997 (144 trasplantes) y 1998-2004 (194 trasplantes)**
- Figura 17. Supervivencia del injerto según el tipo de complicación biliar**

Figura 18. Supervivencia del paciente con y sin complicación biliar después del trasplante hepático

Figura 19. Supervivencia del injerto con y sin complicación biliar después del trasplante hepático

Figura 20. Causas de muerte en pacientes con y sin complicación biliar después de un primer trasplante hepático

Figura 21. Causas de retrasplante en los pacientes con y sin complicación biliar postrasplante

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evolución histórica de los medicamentos inmunosupresores

Tabla 2. Enfermedades que con más frecuencia son susceptibles de trasplante hepático

Tabla 3. Contraindicaciones de trasplante hepático

Tabla 4. Complicaciones médico-quirúrgicas postrasplante

Tabla 5. Cronología de las complicaciones biliares postrasplante

Tabla 6. Etiología de la estenosis biliar postrasplante

Tabla 7. Incidencia de las complicaciones biliares postrasplante en diferentes estudios

Tabla 8. Variables analizadas

Tabla 9. Incidencia de complicaciones biliares después de un trasplante o un retrasplante

Tabla 10. Características principales de la población de casos y controles

Tabla 11. Anomalia arterial encontrada en la población de casos y controles

Tabla 12. Manifestación clínica inicial de los pacientes con fistula biliar postrasplante hepático

Tabla 13. Tratamientos utilizados en la fistula biliar en los pacientes con trasplante hepático

Tabla 14. Incidencia de estenosis biliar en receptores de un primer trasplante y retrasplante

Tabla 15. Manifestación clínica inicial de los pacientes con estenosis biliar

Tabla 16. Tratamientos utilizados en la estenosis biliar

Tabla 17. Localización de la litiasis biliar

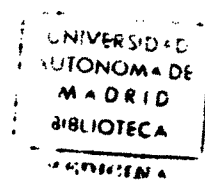
Tabla 18. Cuadro clínico inicial de los pacientes con litiasis biliar

Tabla 19. Tratamientos utilizados en la litiasis biliar

Tabla 20. Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicación biliar después del trasplante en el análisis univariante

Tabla 21. Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicación biliar después del trasplante en el análisis multivariante

Introducción



1.1. Antecedentes históricos

Los primeros trasplantes hepáticos fueron efectuados en caninos por Welch en 1955 (heterotópico) y Canon (ortotópico) un año después. La técnica descrita por éste último impulsó los trabajos de dos grupos, el de Starzl en Denver (Colorado) y el de Moore en Boston (Massachussets). El primer trasplante ortotópico de hígado (TOH) en humanos fue realizado en Denver, por el Dr. Thomas Starzl, en 1963 aunque sin éxito hasta 1967. Poco tiempo después, en 1968 en Europa, Sir Roy Calne, se incorporó al desarrollo de la técnica del trasplante hepático, realizando el primero en la Universidad de Cambridge.

En 1972 Pichlmayr en Hannover (Alemania), en 1974 Bismuth en París (Francia) y en 1979 Krom en Groningen (Holanda) comienzan sus programas de trasplante hepático. El primer trasplante hepático en España se realizó en Barcelona por Jaurrieta y Margarit en 1984 en el Hospital de Bellvitge, y en 1986 comenzó el programa de trasplante hepático en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid. Cabe destacar la aportación inicial de Borel en 1976 y posterior de Calne en 1979 con el descubrimiento y posterior aplicación en la clínica de un potente inmunosupresor llamado ciclosporina (CyA), que duplicó la supervivencia de los pacientes con trasplante hepático¹⁴. **Tabla 1.**

Los primeros intentos de trasplante hepático se realizaron con el trasplante auxiliar heterotópico, en el tratamiento de hepatopatías benignas terminales, con la convicción de que podría sustituir al propio hígado y así evitar el fracaso de éste. Desgraciadamente los resultados de este procedimiento no son

equivalentes a los obtenidos con el TOH.

Tabla 1. Evolución histórica de los medicamentos inmunosupresores

AÑO	MEDICAMENTO
1962	<i>Azatioprina</i>
1963	<i>Azatioprina más corticoesteroides</i>
1966	<i>Anticuerpos policlonales; globulina antilinfocitos como régimen adjunto</i>
1970	<i>Ciclofosfamida sustituida por azatioprina</i>
1978	<i>Ciclosporina usada en humanos</i>
1980	<i>Ciclosporina más corticoesteroides</i>
1981	<i>Desarrollo de anticuerpos monoclonales</i>
1989	<i>Tacrolimus más corticoesteroides</i>
1990s	<i>Desarrollo de nuevos agentes, por ejemplo, micofenolato mofetil, sirolimus, anticuerpos del receptor de interleucina-2—basiliximab y daclizumab.</i>

A la vista de los progresos realizados, en 1983 el Instituto Nacional de la Salud Norteamericano promovió una Conferencia Consenso para analizar la validez terapéutica de tal procedimiento. Después de esta reunión, se asume por consenso que el TOH es aceptado como una modalidad de tratamiento idónea para las hepatopatías en etapa terminal, y con una aplicación cada vez mayor. Actualmente en España existen 23 centros de trasplante hepático que realizan más de mil trasplantes al año, lo que representa el 10% de los trasplantes de hígado a nivel mundial, lo que es posible gracias a que en nuestro país tenemos el mayor índice de donantes del mundo con 35.1 donantes por millon de población^{5, 6, 12-16}.

1.2. Trasplante ortotópico de hígado

El trasplante hepático ortotópico consiste en la sustitución de un hígado enfermo por otro sano, en la misma localización anatómica. Una selección cuidadosa de los receptores, avances en la técnica quirúrgica y en la inmunosupresión han mejorado las cifras de supervivencia con un porcentaje que supera el 80% al año^{7, 8}.

Al año se realizan en los Estados Unidos aproximadamente 5000 trasplantes de hígado⁹, en Europa aproximadamente 4700¹⁰ y en España, según el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) se superan actualmente los 1000 trasplantes al año¹¹⁻¹⁶.

1.2.1a. Indicaciones y selección de candidatos

El trasplante hepático está indicado en varias enfermedades hepáticas agudas o crónicas, benignas o malignas que no tengan otras posibilidades terapéuticas. Cada día se incorporan a ésta lista más enfermedades reduciendo las contraindicaciones. En la **Tabla 2** se describen las enfermedades hepáticas en las cuales se puede realizar un TOH.

En los pacientes con enfermedad tumoral hepática primaria es necesario que la neoplasia no sea resecable por razones anatómicas o funcionales que no exista diseminación tumoral extrahepática y que el tumor sea unilobar y menor de 5 cm o bilobar con 3 tumores menores de 3 cm de diámetro (Criterios de Milán)¹¹⁸.

En la **Figura 1** se resumen las enfermedades que con mayor frecuencia son susceptibles de trasplante hepático según el Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR).

Las enfermedades por las que se ha realizado un trasplante, según el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) son:

Cirrosis de diversas etiologías (principalmente víricas B y C sin hepatocarcinoma) en el 60.5 % de los casos, carcinoma hepatocelular en el 18.7%, fallo hepático agudo o subagudo en el 5.7%, hepatopatía colestásica sin hepatocarcinoma 9.1%, enfermedad metabólica sin hepatocarcinoma 3.5%, otras 3%¹¹. Las indicaciones son variables en adultos y niños. **Figura 2.**

Tabla 2. Enfermedades que con más frecuencia son susceptibles de trasplante hepático

Colestasis crónicas	
	Cirrosis biliar primaria
	Cirrosis biliar secundaria
	Colangitis esclerosante primaria
	Atresia de vías biliares
Cirrosis de origen no biliar	
	Cirrosis criptogenética
	Cirrosis post-hepática
	Cirrosis alcohólica
Insuficiencia hepática aguda (fulminante, sub-fulminante)	
	Hepatitis vírica
	Hepatitis tóxica
Tumores hepáticos	
	Malignos
	Benignos
Alteraciones congénitas	
	Trastornos metabólicos: hemocromatosis, Enfermedad Wilson
	Déficit de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, glucogenosis
	Enfermedad de Carola

Tomado del RETH. 2003.

<http://www.msc.es/ont/esp/registro/introd.htm>

En todo paciente que va a recibir un TOH se aplica un protocolo de estudio para confirmar el diagnóstico de referencia y la severidad de la hepatopatía, para descartar otras posibilidades terapéuticas, para excluir contra-indicaciones y para comprobar que el trasplante es técnicamente posible.

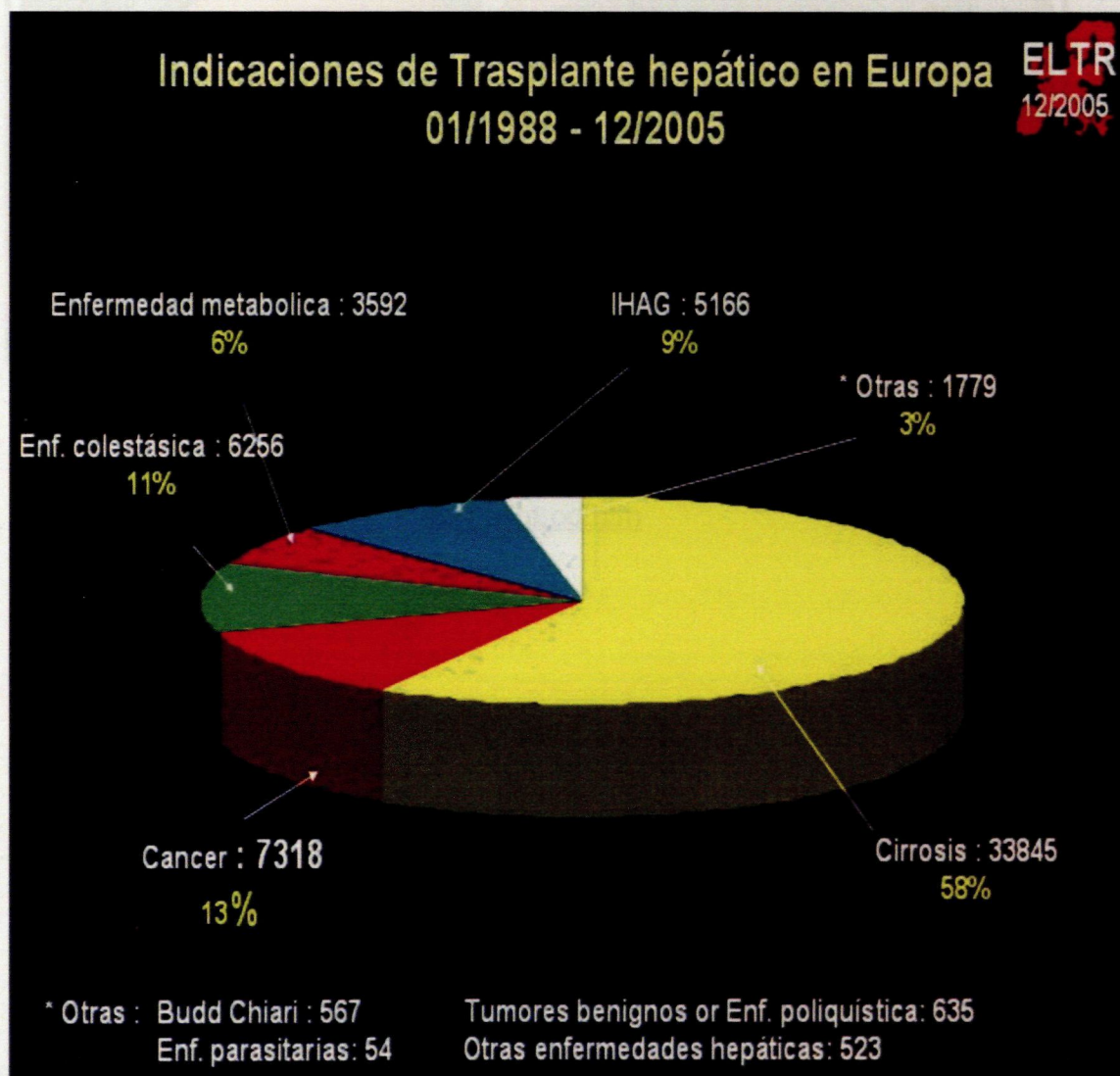


Figura 1. Enfermedad hepática en receptores de trasplante hepático

NOTA. ELTR. Datos entre 1968–2005; 68.718 trasplantes.

<http://www.eltr.org>

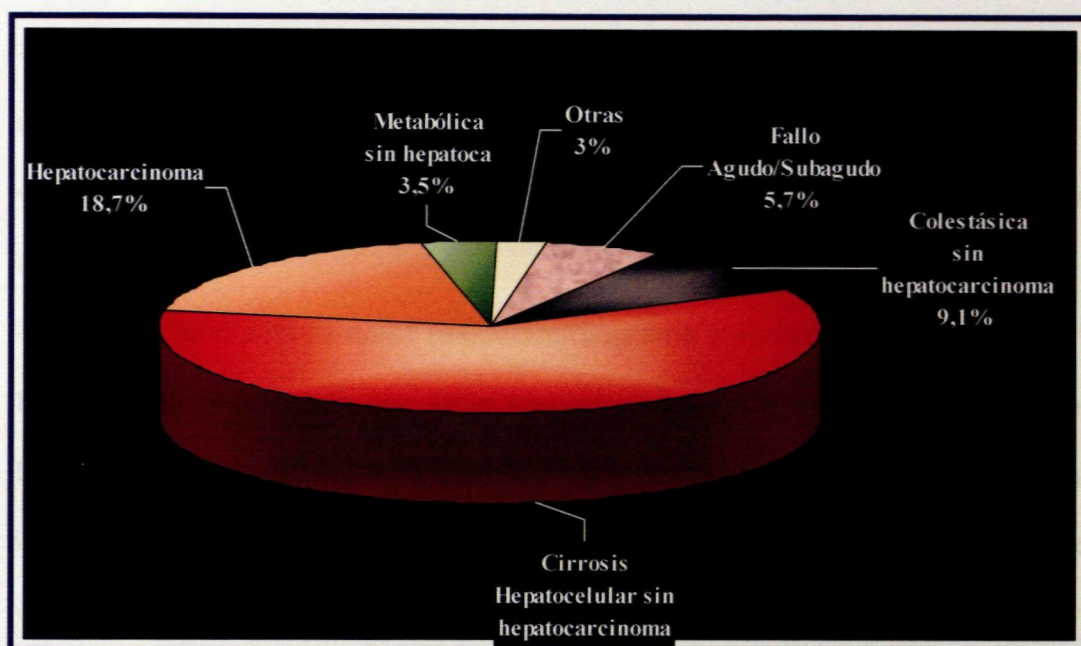


Figura 2. Enfermedad de base en receptores de trasplante hepático

Tomado del RETH. 8ª Memoria, 1984-2005. 12.678 trasplantes.

<http://www.msc.es/ont/esp/registro/introd.htm>

El protocolo de estudio incluye:

- anamnesis,
- exploración física completa,
- estudio de la función hepática (bilirrubina total y fraccionada, fosfatasa alcalina, albúmina, transaminasa glutamicooxalacética y glutamicopirúvica, fibrinógeno, gammaglutamiltranspeptidasa, proteínas totales, actividad de protrombina, factor VII),
- evaluación de la anatomía, morfología y vascularización hepática (ecografía Doppler, tomografía axial computerizada, arteriografía de tronco celíaco, resonancia magnética nuclear y biopsia hepática),

- valoración funcional renal (aclaramiento de creatinina, sedimento urinario, iones en sangre y orina),
- valoración funcional pulmonar (radiografía de tórax, espirometría y gasometría arterial),
- valoración funcional cardíaca (electrocardiograma y ecocardiograma basal).

En mayores de 60 años, con antecedentes de alcoholismo o con hemocromatosis, se realiza además electrocardiograma de esfuerzo, ventriculografía isotópica y ecocardiografía, y en los casos dudosos coronariografía, estudio virológico (virus de la inmunodeficiencia humana, citomegalovirus, Epstein-Barr, herpes simple, varicela zoster, hepatitis A B, C, D), exclusión de infecciones ocultas (coprocultivo, urocultivo, coproparasitos-cópico, PPD) grupo sanguíneo, subpoblaciones linfocitarias, endoscopia digestiva alta y baja, y electroencefalograma. En los pacientes con cáncer hepático primario se realiza además tomografía axial computerizada de cráneo, tórax y abdomen, gammagrafía ósea con pirofosfatos o PET, y si todo resulta negativo se indica laparotomía exploradora aunque la laparoscopia puede tener un cierto papel para descartar la posibilidad de multicentricidad, satelitosis diseminación tumoral a otros órganos por contigüidad, ganglionar, peritoneal y/o hematógena a otros órganos abdominales¹⁷.

Las contraindicaciones absolutas y relativas para realizar un TOH son: la adicción activa a drogas o alcohol, infección del VIH activa no controlada y en replicación viral, infección o disfunción severa de otro órgano que no sea tributario de tratamiento curativo, infección extrahepática no controlada, tumor

maligno extrahepático primario o secundario excepto tumores de piel no melanóticos. Las contraindicaciones se resumen en la **Tabla 3**. Estos criterios se han ampliado recientemente aunque no de una manera uniforme.

Tabla 3. Contraindicaciones de trasplante hepático

- * **Alcoholismo o adicción a drogas activos**
- * **Infección por el virus de inmunodeficiencia humana**
- * **Insuficiencia o disfunción grave de otro parénquima que no sea triburario de tratamiento curativo**
- * **Infección extra-hepática no controlada**
- * **Tumor maligno extra-hepático, primario o secundario**

Tomado del RETH. 2003.

<http://www.msc.es/ont/esp/registro/introd.htm>

NOTA. En varios centros el colangiocarcinoma es considerado una contraindicación para el trasplante de hígado.

1.2.1b. Cirugía en el donante

El trasplante consiste en la extracción del injerto del donante disecando las estructuras vasculares y biliares iniciando la perfusión con solución Euro-Collins o Wisconsin. En el hígado se realiza lo siguiente²²:

- A) Disección de la vena cava subdiafragmática resecando el diafragma adherido y ligando las venas frénicas.
- B) Disección de la vena cava infrahepática, comprobando la ligadura de la vena suprarrenal derecha.
- C) Disección de la vena porta preparando el cabo distal y comprobando la existencia de colaterales y ligándolas.
- D) Disección del tronco celíaco y preparación del parche aórtico, que se anastomosa con la arteria hepática del receptor. Si hay anomalías arteriales es fundamental realizar una correcta reconstrucción arterial que permita una anastomosis segura.
- E) La disección de la vía biliar debe realizarse tras la revascularización del hígado siempre y cuando no se utilice la vesícula para la reconstrucción biliar.

Una vez extraído el hígado, debe implantarse pronto en el receptor y es recomendable que este período no exceda las 12 horas.

El órgano se introduce en un recipiente estéril que contiene la solución de preservación a 4° C, este recipiente se envuelve en tres bolsas de plástico estériles con cierre hermético y se coloca en una nevera portátil con hielo¹⁸⁻²¹.

La cirugía de banco tiene por finalidad examinar, en hipotermia (4° C), cada

uno de los órganos y preparar los cabos vasculares para su posterior anastomosis.

1.2.1c. Cirugía en el receptor

La hepatectomía en el receptor del trasplante hepático representa un auténtico desafío para el cirujano. La extirpación del hígado enfermo puede ser una de las experiencias más sangrientas en la vida de un cirujano²³.

La exéresis del hígado enfermo presenta serias dificultades debido a factores anatómicos locales, alteraciones de coagulación, hematológicas y bioquímicas que caracterizan a las hepatopatías.

Dicho procedimiento supone importantes pérdidas hemáticas y graves trastornos hemodinámicas que son consecuencia de la interrupción del retorno venoso de las venas porta y cava inferior. Por este motivo es necesario contar con una cantidad suficiente de productos hemoderivados y concentrados hemáticos. En opinión de los centros experimentados se deben corregir las alteraciones de la coagulación al iniciar la cirugía, ya que con esta medida se garantizará una reducción de las pérdidas hemáticas. Es imprescindible una coordinación clara y fluida entre el equipo del donante y del receptor, con el objetivo de acortar al máximos los tiempos de isquemia del injerto hepático. La función precoz del injerto hepático se verá afectada por la prolongación de los tiempos de isquemia.

De manera didáctica se puede dividir la cirugía del receptor en cuatro fases²⁴⁻³⁴:

- 1.-Fase de hepatectomía.
- 2.-Fase anhepática.
- 3.-Fase de implante.
- 4.-Fase de revascularización y hemostasia.

Una vez realizado el trasplante es necesario prescribir un tratamiento inmunosupresor. El uso de inmunosupresores tiene como objetivo prevenir el rechazo del injerto. Los diversos medicamentos y agentes biológicos disponibles para la inmunosupresión del paciente trasplantado, a saber: esteroides, anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), antiproliferativos (sirolimus y everolimus), antimetabolitos (azatioprina, micofenolato mofetil), anticuerpos monoclonales contra los receptores linfocitarios CD25 (daclizumab, basiliximab) y CD3 (OKT3), así como preparaciones antilinfocitarias policlonales, presentan distintos mecanismos de acción y diferentes perfiles de seguridad.

Por ello, y aprovechando el efecto sinérgico que algunos tienen entre sí, son utilizados en combinaciones que actúan en diferentes fases del ciclo celular con la intención de conseguir niveles séricos de inmunosupresión adecuados y disminuir los efectos secundarios asociados.

1.3. Complicaciones del trasplante ortotópico de hígado

El TOH es un procedimiento complejo que no está exento de morbilidad y mortalidad considerables. La evolución postrasplante temprana es variable y compleja, oscilando desde una estancia intrahospitalaria breve y no complicada, hasta la extremadamente tórpidas con estancias intrahospitalarias de más de cuatro meses. Los factores que tienen mayor repercusión sobre los resultados iniciales son: el estado preoperatorio del receptor, la calidad del hígado donado, y los aspectos técnicos de la operación. Otros factores técnicos de importancia crítica para disminuir la morbilidad y la mortalidad son: el índice alto de sospecha, la valoración diagnóstica rápida de las alteraciones a partir de la evolución postoperatoria y la intervención rápida oportuna y eficaz para resolver las complicaciones³⁵.

Las complicaciones se puede clasificar de muchas maneras, por ejemplo: evaluando el índice de gravedad con grados que van del primero al cuarto³⁶, según el lugar de localización (intrahepáticas y extrahepáticas), el momento en que se presentan (precoces o tardías), por el ámbito de la práctica médica; (quirúrgicas o médicas), etc. De manera general, las complicaciones pueden dividirse en médicas y quirúrgicas aunque los límites de unas y otras se pueden relacionar estrechamente. Las principales complicaciones en el postoperatorio inmediato ya sean médicas o quirúrgicas están relacionadas con el injerto hepático (disfunción primaria, rechazo, fístulas biliares, trombosis de la arteria). Se describen de manera resumida en la **Tabla 4**.

Tabla 4. Complicaciones médico-quirúrgicas postrasplante

Complicaciones médicas	Renales	Disfunción renal/oliguria	
	Cardiovasculares	HTA, síndrome coronario agudo, ACVA	
	Neurológicas	Confusión, convulsiones, ACVA, mielinolisis cerebral pontina	
	Disfunción primaria del injerto	Fallo primario del injerto, disfunción precoz del injerto	
	Infecciones	Virales, bacterianas, fúngicas, parasitarias	
	Recurrencia de la enfermedad hepática	VHB, VHC, CBP, CEP, etc	
	Tumores de novo	Tracto aerodigestivo, cancer de piel no melanótico, linfomas no Hodgkin	
Complicaciones quirúrgicas	Vasculares -arteriales -venosos v. cava v. porta v. hepáticas	Biliares estenosis fistula litiasis	Complicaciones quirúrgicas generales

1.4. Complicaciones biliares

Aunque estamos lejos de la época en que se consideraba a las complicaciones biliares (CB) como el “talón de Aquiles” del TOH, con una incidencia del 50% de los casos, sigue siendo la complicación técnica más frecuente con una incidencia global que varía entre el 10-20%³⁹⁻⁴¹.

1.4.1. Tipos de complicaciones biliares

Las CB se clasifican en función del momento de aparición, la forma de presentación clínica y/o su gravedad.

Según el momento de aparición:

- a) **Precoces:** se presentan en los tres primeros meses y están ligadas a la técnica de reconstrucción. Suponen las 2/3 partes del total. Normalmente se manifiestan en el postoperatorio como estenosis o fugas biliares. Con frecuencia requieren reintervención y el 60% son diagnosticadas durante el primer mes postrasplante.
- b) **Tardías:** no relacionadas con la técnica. Pueden deberse a la formación de cálculos o barro en la vía biliar y, con menos frecuencia, a estenosis o fístulas e incluso a la recurrencia de diversas enfermedades colestásicas. Debe descartarse la existencia de la trombosis arterial y destacan en este grupo las CB derivadas de la retirada del tubo de Kehr.

Según la gravedad:

- a) CB mayores: llevan implícita una reintervención en el 10-20% y se produce con mayor frecuencia en las complicaciones precoces.
- b) CB menores: incluyen el conjunto de complicaciones biliares que se tratan mediante tratamientos no quirúrgicos (drenaje percutáneo, CPRE, radiología intervencionista).

Según la manifestación clínica:

- a) Estenosis biliar: es una de las lesiones más frecuentes y suele localizarse a nivel de la anastomosis, aunque también puede ser múltiple y localizarse en el árbol biliar como en las estenosis isquémicas. En la mayoría de las series aparece de modo más tardío que las fugas biliares.
- b) Fístula o dehiscencia biliar, también llamada fuga: su localización más frecuente es también la anastomosis, pudiendo originar una colección intraperitoneal (biloma extrahepático), mientras que las fístulas intrahepáticas obedecen en su mayoría a TAH.

Porayko y cols³⁸ clasifican las complicaciones biliares en tempranas y tardías. Consideran complicaciones tempranas las que se presentan dentro del primer mes postrasplante, y tardías las que se presentan después de los primeros 30 días. Se representan en la **Tabla 5**.

En ella se incluyen los factores relacionados con la técnica quirúrgica y otro grupo más heterogéneo que agrupa diversas noxas que pueden lesionar el epitelio biliar.

Las fistulas y estenosis resultaron inicialmente de métodos incorrectos de reconstrucción, técnicas quirúrgicas anastomóticas inadecuadas y conductos biliares dañados por la escasa experiencia en la preservación de órganos.

1.4.2. Factores etiológicos

Las causas que favorecen la producción de lesiones en la vía biliar son:

- a) Lesión isquémica.
- b) Lesión por preservación.
- c) Lesión inmunológica
- d) Infección.

Son resumidas en una gráfica descrita previamente por Poraiko y cols³⁸. **Figura 3.**

Desde el punto de vista etiológico Lewis y cols³⁷ dividen las complicaciones biliares tomando como referencia la localización de las mismas en proximales, mediales y distales. **Tabla 6.**

Tabla 5. Cronología de las complicaciones biliares postrasplante

Clasificación de las CB según el momento de aparición
Tempranas: (< 1 mes postrasplante)
-Fístulas
-Estenosis: Anastomóticas
Tardías: (> 1 mes postrasplante)
-Estenosis:
Anastomóticas
No anastomóticas
-Miscelánea:
Disfunción del esfínter de Oddi
Compresión extrínseca
Colédoco-litiasis
-Recurrencia de la Enfermedad primaria:
Colangitis Esclerosante Primaria
Colangiocarcinoma

Tomado de: Porayko M, et al³⁸.

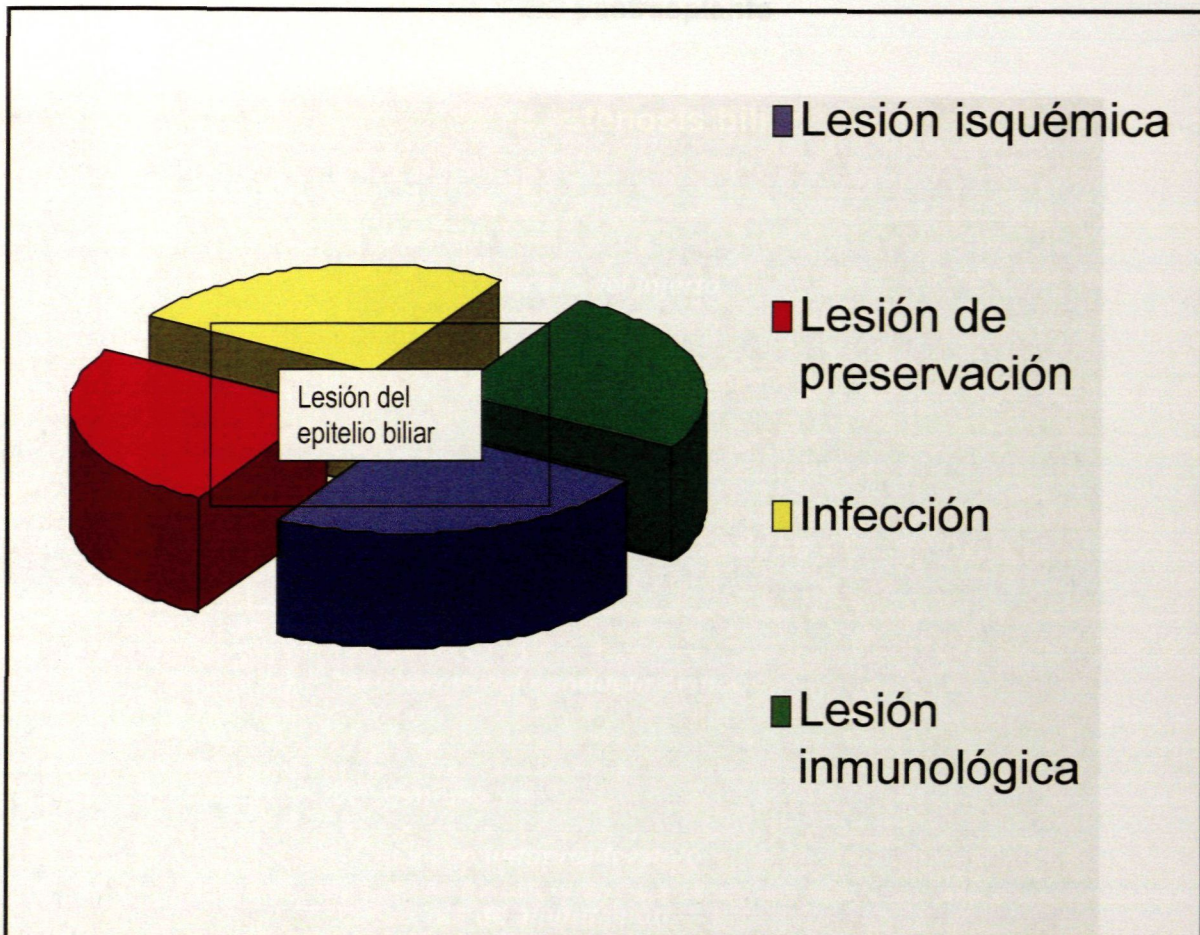


Figura 3. Etiología en las complicaciones biliares

Tomado de: Porayko y cols³⁸

Tabla 6. Etiología de la estenosis biliar postrasplante

Etiología de la estenosis biliar	
Proximal:	
<i>-Incompatibililidad ABO</i>	
<i>-Período de isquemia prolongado del injerto</i>	
<i>-Trombosis de la arteria hepática</i>	
<i>-Rechazo ductopénico crónico</i>	
Medial:	
<i>-Anastomótico</i>	
<i>-Compresión extrínseca:</i>	
<i>-Mucocele del conducto cístico</i>	
<i>-Biloma</i>	
<i>-Hematoma</i>	
<i>-Trastorno linfoproliferativo</i>	
<i>-Neuroma de amputación</i>	
Distal:	
<i>-Disfunción ampular</i>	
<i>-Compresión extrínseca</i>	
<i>-Trastorno linfoproliferativo</i>	
<i>-Pancreatitis crónica</i>	

Tomado de Lewis y cols³⁷

La limitación de las técnicas de imagen abdominal y biliar, influyeron sobre la incidencia de las complicaciones biliares impidiendo o retrasando su diagnóstico. Como consecuencia, muchos pacientes murieron por sepsis antes de recibir un tratamiento. Las fístulas biliares y estenosis se relacionaron directa o indirectamente con el fallecimiento de los pacientes que murieron durante los primeros años⁴².

Actualmente, las complicaciones biliares son una de las causas menos frecuentes de mortalidad, porque son diagnosticadas de manera precoz. Sin embargo aproximadamente uno de cada ocho pacientes experimenta una complicación relacionada con el drenaje biliar, incrementando la morbilidad y complicando su evolución.

1.4.3. Tipos de reconstrucción biliar

Una anastomosis terminal coledococoledociana (CCA) o hepaticoyeyunal (HYA) en “Y de Roux” con asa desfuncionalizada son los dos procedimientos estándar de drenaje biliar. Cuando los calibres de la vía biliar del donante y el receptor son equivalentes en tamaño, la CCA es el procedimiento de elección.

Una HYA es el procedimiento indicado si nos encontramos con conductos pequeños, de longitud insuficiente, alguna enfermedad biliar o si existen grandes discrepancias en el calibre de los cabos anastomóticos.

En ocasiones, la fibrosis de la “porta hepatis” por cirugía previa también puede ser indicación para una HYA⁴⁹. La reconstrucción debe ser realizada bajo las

recomendaciones universales para cualquier anastomosis, una adecuada longitud, irrigación y ausencia de tensión sobre la sutura.

El uso del tubo de Kehr y stents biliares transanastomóticos son objeto de controversia. Los cirujanos que se manifiestan en contra de su uso argumentan complicaciones biliares como fístulas en el momento de la retirada, migración o estenosis directamente relacionadas con su utilización y la demora en la cicatrización de las anastomosis⁵³⁻⁵⁴. El debate se ha tratado de solucionar con estudios randomizados comparando ambas alternativas. Un trabajo realizado por Vougas y cols⁵⁵ mostró que no existían diferencias estadísticamente significativas con o sin el uso de sondas dentro de la vía biliar, mientras que otro ensayo realizado por Scatton y cols⁵⁶ evidenció, con significación estadística, que existían más complicaciones en el grupo que utilizaba el tubo de Kehr. Algunos autores como Zajko y cols. evitan el uso de sondas o stents⁸².

1.4.4. Frecuencia de las complicaciones biliares

En varias series se ha destacado y caracterizado las complicaciones biliares enfatizando su frecuencia postrasplante. Las series más representativas se muestran en la **Tabla 7**. Se puede apreciar que muchas aparecen entre el segundo y tercer mes de evolución postrasplante. La incidencia es baja de manera general. La incidencia de las complicaciones biliares oscila entre el 10 y el 20%.

Tabla 7. Incidencia de las complicaciones biliares post-trasplante en diferentes estudios.

Referencia Autor/Año/Cita	Nº de Trasplantes N	Índice de Complicación %
D'Alessandro et al. 1991 ⁴⁵	227	15
Colonna et al. 1992 ⁴³	738	15
Rossi et al. 1994 ⁴⁶	224	15
Grief et al. 1994 ⁴⁴	1,792	12
Neuhaus et al. 1994 ⁴⁷	340	9
Verran et al. 1997 ⁴⁸	502	13
Scatton et al. 2001 ⁵⁶	180	24

Tomado de: Moser M., et al⁶².

Algunas de las complicaciones tendrán una gran relevancia sobre la función del injerto y su repercusión sobre la evolución del paciente.

Las complicaciones más serias son las fistulas, las estenosis anastomóticas y las estenosis múltiples que involucran la bifurcación de los conductos hepáticos y del árbol biliar intrahepático.

A pesar de la gravedad de las complicaciones biliares, actualmente los pacientes no mueren por esta causa. El riesgo de muerte por CB ha sido reducido a un porcentaje bajo⁴⁹. Los avances en el cuidado del paciente, los métodos de diagnóstico por imagen y pruebas de laboratorio para detectar anomalías han reducido el impacto de la mortalidad de estas complicaciones.

Cabe mencionar que pueden causar la pérdida del injerto hepático en, al menos, el 1-3% de los pacientes trasplantados^{44, 50-51}.

1.4.5. Consideraciones anatómicoquirúrgicas

El riego arterial del árbol biliar es esencial para el drenaje adecuado del injerto. Los estudios anatómicos realizados con resinas han demostrado que los vasos sanguíneos arteriales superiores e inferiores discurren longitudinalmente respecto a la vía biliar principal⁵², y 2/3 del aporte sanguíneo procede de los vasos inferiores, y sólo el tercio restante se origina de la arteria hepática derecha y/o de la arteria hepática común. Por ello el colédoco del donante debe ser seccionado lo bastante alto para asegurar que permanezca irrigado

adecuadamente. Además, la disección del colédoco y de los tejidos pericoledocianos debe ser cuidadosa. El árbol biliar intrahepático del hígado depende de la permeabilidad de la arteria hepática, por que la trombosis o la estenosis de esta arteria puede provocar isquemia y disfunción severa del injerto y con mucha frecuencia la traducción clínica de este hecho una arteria trombosada es inicialmente una fístula o una estenosis biliar.

La confirmación ecográfica o por arteriografía de la permeabilidad de la arteria hepática es primordial cuando se presentan los problemas biliares, especialmente cuando el árbol biliar proximal o intrahepático es el origen de la complicación. **Figura 4.**

1.4.6. Injertos de tamaño reducido

La incidencia de fístulas biliares y estenosis es mayor cuando son utilizados injertos reducidos. Los estudios publicados mencionan una incidencia que oscila entre el 15 y el 25% en receptores de injertos reducidos⁵⁷⁻⁵⁸. La superficie de corte es el origen de fugas biliares, por otra parte también las complicaciones anastomóticas son importantes. Las variantes de la anatomía biliar y la necesidad frecuente de anastomosis bilioentéricas o coledocianas múltiples aumenta aún más la incidencia de complicaciones. Los conductos deben ser seccionados a ras del parénquima para minimizar la devascularización. La experiencia acumulada y el reconocimiento de variantes anatómicas debería disminuir el índice de complicaciones biliares con los injertos reducidos. La

naturaleza difícil de éstos injertos hace más compleja la disminución de las complicaciones.

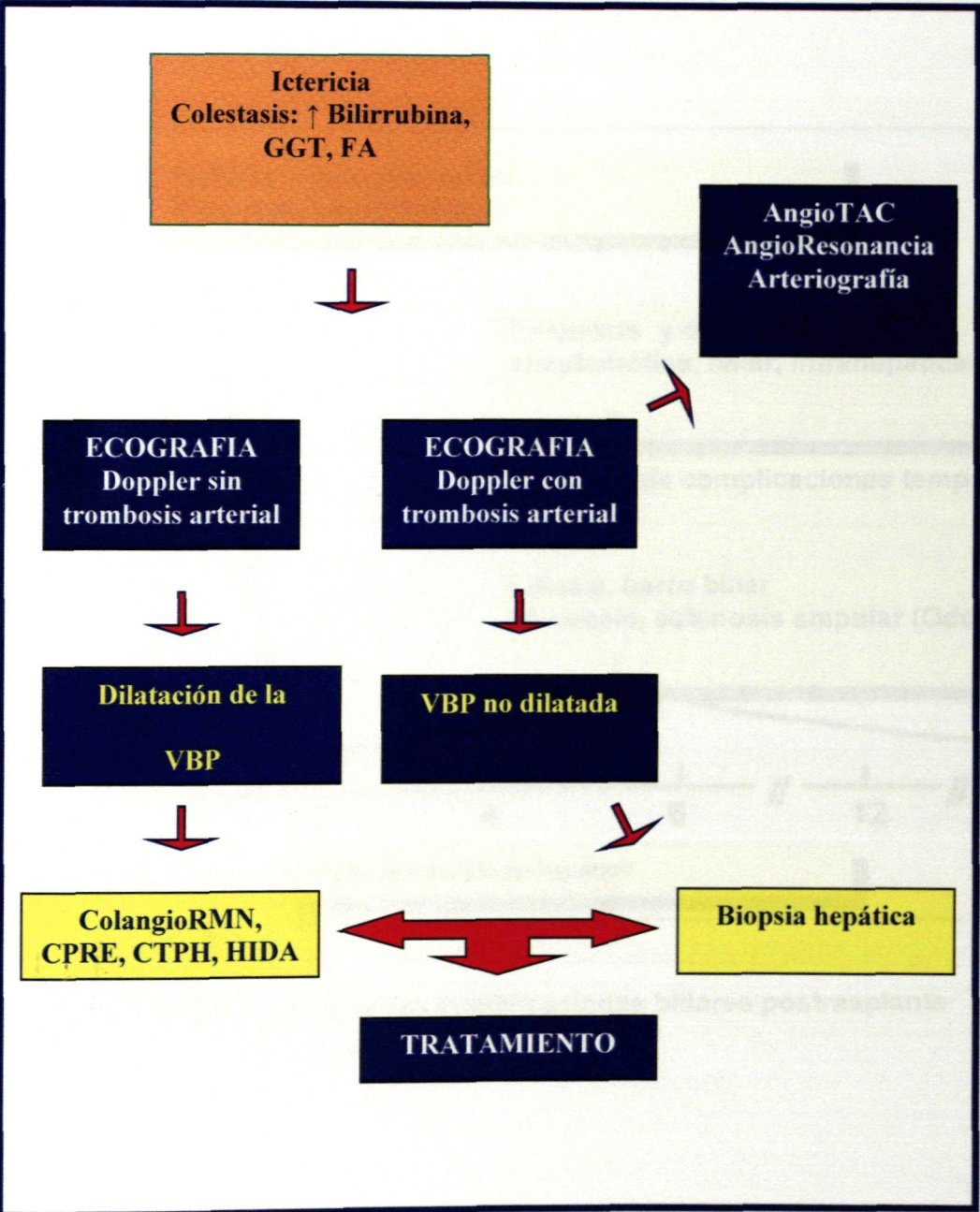


Figura 4. Algoritmo diagnóstico de las complicaciones biliares

Como se puede observar en la **Figura 5**, la incidencia de complicaciones biliares es mayor en los primeros meses postrasplante.

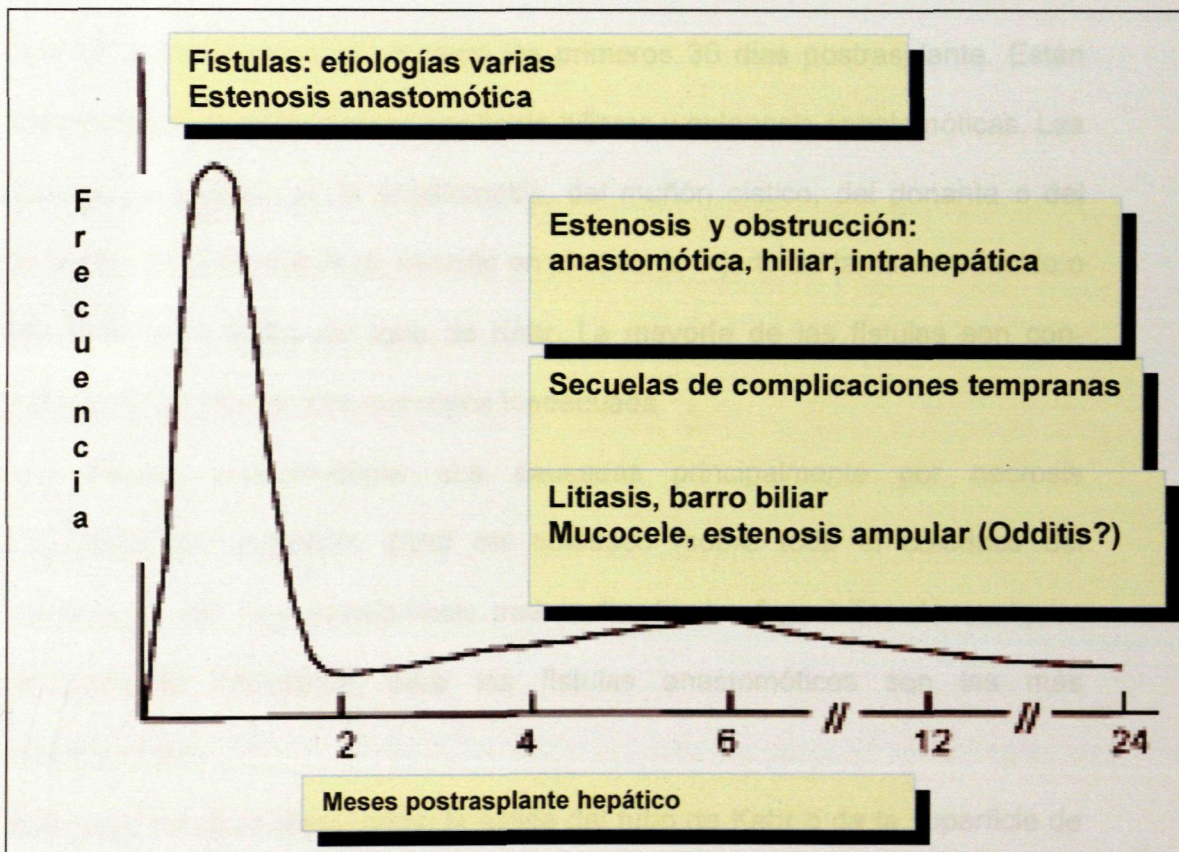


Figura 5. Cronograma de las complicaciones biliares postrasplante

Tomado de Moser y cols⁸².

La frecuencia puede llegar a ser mas baja después del primer año, pero ocasionalmente los problemas biliares aparecen años después de trasplante.

1.4.7. Complicaciones precoces

Son las que se presentan durante los primeros 30 días postrasplante. Están caracterizadas principalmente por fugas biliares y estenosis anastomóticas. Las fistulas se originan de la anastomosis, del muñón cístico, del donante o del receptor, de la superficie de sección en el caso de injerto de tamaño reducido o del sitio de la salida del tubo de Kehr. La mayoría de las fistulas son consecuencia de una técnica quirúrgica inadecuada.

Las fistulas anastomóticas son causadas principalmente por necrosis isquémica del segmento distal del colédoco (sobre todo el colédoco del donante) o por una anastomosis mal realizada. La fuga biliar de cualquier etiología es importante, pero las fistulas anastomóticas son las más preocupantes.

Las fugas en otros sitios, como la salida del tubo de Kehr o de la superficie de sección de un injerto reducido son de menor riesgo para el injerto y el paciente.

1.4.8. Diagnóstico de las complicaciones biliares precoces

Muchas veces la elevación asintomática de los parámetros bioquímicos hepáticos es el primer signo de una complicación biliar, lo cual requiere exploración con exámenes

adicionales. El abordaje diagnóstico ha sido revisado previamente¹²¹⁻¹²³. La ecografía transabdominal (ET) es el primer paso como método no invasivo, aunque no debe su utilidad no de be ser sobreestimada, ya que no posee suficiente sensibilidad para detectar importantes estenosis, cambios ductales o fugas biliares.¹²⁴ La ausencia de dilatación de la vía biliar no descarta evaluaciones adicionales en pacientes con sospecha clínica de complicaciones biliares^{125, 126-127}. La evaluación más efectiva para el diagnóstico de complicaciones biliares es mediante colangiografía directa por el tubo de Kehr, a través de CPRE o CPTH. Estas últimas también ofrecen posibilidades terapéuticas. La colangiografía es considerada el “gold standard” y es el método más efectivo para el diagnóstico precoz¹²⁸. En ausencia del tubo de Kehr la evaluación de la vía biliar es posible solo mediante procedimientos invasivos como CPRE y CPTH aunque cuando son utilizados se asocian a una morbilidad del 7 y 3,4% respectivamente¹²⁸. En pacientes con derivaciones biliodigestivas la CPTH es utilizada. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de la CPRE en la detección precoz de las complicaciones biliares en pacientes con anastomosis coledocolociana sin tubo de Kehr fue de 80%, 98%, 89%, y 97%, respectivamente. Por otra parte, la TAC es utilizada habitualmente para el diagnóstico de una amplia variedad de complicaciones postrasplante, sin embargo la colangioresonancia ha sido recientemente propuesta como la herramienta no invasiva de elección para el diagnóstico de complicaciones biliares postrasplante^{129, 130, 131}. Sin embargo aún no se han publicado estudios comparativos serios de la colangioresonancia con otras modalidades diagnósticas. La colangioresonancia puede ser una herramienta diagnóstica útil

para las CB en pacientes con anastomosis hepaticoyeyunal¹³².

1.4.9. Manejo terapéutico de las complicaciones biliares precoces

Las fugas biliares contenidas, que no involucran la anastomosis, habitualmente pueden ser manejadas con drenajes percutáneos, con o sin drenaje biliar colocado endoscópicamente y/o tras una esfinterotomía⁵⁹⁻⁶⁰. En ocasiones las fistulas se presentan como bilomas, la evidencia de infección de los mismos requiere tratamiento antibiótico asociado a drenaje percutáneo o abierto. Cuando las fugas anastomóticas son pequeñas o localizadas pueden manejarse con tratamiento endoscópico mediante la colocación de endoprótesis biliares o drenaje nasobiliar. Sin embargo, en caso de dehiscencia anastomótica o fistula de gran calibre, la reintervención quirúrgica es la mejor opción terapéutica. En la experiencia de algunos grupos las fistulas son más frecuentes cuando se realiza reconstrucción con anastomosis coledococoledociana⁴⁸. Es fundamental utilizar tejidos sanos y bien vascularizados. Algunos pacientes, a causa de su estado clínico o hallazgos locales precisan tratamiento conservador con drenaje quirúrgico para crear una fistula biliar externa temporal y posterior abordaje definitivo. Otros pacientes desarrollarán una estenosis que necesitará una reintervención posterior, cuando el estado general del paciente haya mejorado y las condiciones locales lo permitan. Las estenosis que se desarrollan durante las primeras semanas del post-operatorio son anastomóticas y como las fistulas, son secundarias a

isquemia local o debidas a una mala técnica de sutura que produce estrechamiento excesivo.

Las estenosis tempranas susceptibles de tratamiento endoscópico o percutáneo transhepático con buenos resultados a largo plazo⁶¹. La recurrencia de las estenosis es menos probable si la dilatación inicial es tutorizada con catéteres o endoprótesis durante varios meses. Ante una alteración de las pruebas de funcionamiento hepático o colestasis posterior, la recurrencia de la estenosis debe ser la primera consideración diagnóstica.

Una grave aunque rara complicación en el periodo postoperatorio precoz es la necrosis de la vía biliar secundaria a trombosis aguda de la arteria hepática o a incompatibilidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor¹¹⁹.

La presentación clínica de la trombosis arterial es una combinación de sepsis, colestasis y fuga biliar. Las medidas terapéuticas iniciales consisten en exploración de la cavidad abdominal y de las anastomosis, trombectomía y reconstrucción arterial, aunque en general son poco útiles y con cierta frecuencia la única solución es un retrasplante urgente.

1.4.10. Complicaciones tardías

Las complicaciones biliares pueden aparecer meses o años después del trasplante. Algunas veces son causadas por complicaciones tempranas que recurren o no se resuelven correctamente.

Las fístulas, los bilomas intrahepáticos, y las estenosis pueden persistir o recurrir después de meses, requiriendo intervenciones repetidas mediante abordaje en-doscópico o radiológico, gracias a los cuales el paciente puede esperar para tratamiento quirúrgico y/o para un retrasplante.

Los problemas biliares crónicos son difíciles de tratar cuando la trombosis de la arteria hepática es parte del cuadro clínico.

A pesar de la colangitis recurrente y de la colestasis secundaria a lesión isquémica del árbol biliar, la función sintética del injerto puede permanecer inalterada.

De igual forma que en las fístulas, el manejo no quirúrgico de las estenosis mediante la utilización de endoprótesis previa dilatación puede ser una medida transitoria aunque en varias ocasiones, la solución definitiva será inevitablemente un retrasplante.

Cuando las complicaciones biliares se presentan en el periodo tardío postrasplante, la estenosis y la oclusión son las más frecuentes. El cuadro clínico se caracteriza por el incremento de las cifras de gammaglutamiltranspeptidasa y fosfatasa alcalina, además de la hiperbilirrubinemia. Las estenosis tardías se clasifican como sigue:

- A) Anastomóticas
- B) Intrahepáticas
- C) Extrahepáticas
- D) Mixtas

Las estenosis anastomóticas son consecuencia de una cicatrización imperfecta que produce estrechamiento excesivo en una anastomosis bien realizada o también cuando los bordes o el aporte sanguíneo son inadecuados. Generalmente, afectan un segmento corto de la vía biliar común. Cuando se presentan estenosis hiliares o intrahepáticas, factores múltiples deben de ser considerados.

El término estenosis biliar “tipo-isquémico” (ITBC=ischemic type biliary complication) involucra diversos segmentos intrahepáticos del injerto, y en ocasiones; la vía biliar extrahepática también esta afectada⁶²⁻⁶⁴, con lesión secundaria por la oclusión de la arteria hepática o como consecuencia de la lesión biliar por lesión de preservación. Los tiempos de isquemia fría que exceden las 12 h, incrementan el riesgo de estenosis biliar múltiple intrahepática. La lesión puede obedecer a dos mecanismos, bien a un efecto directo del frío sobre el epitelio biliar o bien a daño en la microvascularización del árbol biliar.

El rechazo crónico es otra causa asociada a la estenosis, bien por lesión inmunológica directa sobre el árbol biliar o como resultado de la arteriopatía propia del rechazo crónico.⁶⁵

La infección por citomegalovirus (CMV) combinada con rechazo crónico ha sido implicada en el desarrollo de estenosis intrahepáticas. La infección por CMV incrementa la expresión de aloantígenos sobre el árbol biliar favoreciendo el ataque inmunológico.⁶⁶ El mecanismo común a todas las causas es la isquemia ductal, ya sea microscópica o macroscópica. En ocasiones la aparición tardía

de la estenosis intrahepáticas múltiple puede indicar recurrencia de la enfermedad de base en pacientes que reciben un trasplante por cirrosis biliar primaria¹¹⁴ y colangitis esclerosante primaria¹²⁰.

1.4.11. Diagnóstico de las complicaciones biliares tardías

Las complicaciones biliares tardías, tienen un cuadro insidioso, con una colestasis de inicio lento, que puede ser asintomática con niveles séricos de fosfatasa alcalina y gammaglutamiltranspeptidasa elevados.

En otros casos, un episodio de colangitis es la primera manifestación. El diagnóstico diferencial en estos pacientes es de suma importancia e incluye considerar diversos diagnósticos diferenciales como rechazo agudo o crónico, colestasis inducida por medicamentos, hepatitis viral y recurrencia de la enfermedad original, entre otros.

Cuando el diagnóstico de una complicación biliar es considerado, una ecografía-Doppler debe ser realizada para valorar la permeabilidad de la arteria hepática, la dilatación de la vía biliar, el estado del parénquima hepático y la presencia de colecciones intrahepáticas o extrahepáticas. La sospecha de trombosis o estenosis de la arteria hepática debe ser excluida por medio de un estudio tomográfico (Angio-TAC) una angi resonancia o una arteriografía.

La ausencia de conductos biliares dilatados no excluye enfermedad en el árbol biliar y las estenosis en ocasiones escapan al diagnóstico ecográfico en un porcentaje no despreciable⁶⁷⁻⁶⁸.

Así mismo, un cuadro colestásico con un resultado negativo en la ecografía, requiere una valoración de mayor amplitud, ya sea una biopsia hepática o un colangiograma. La elección dependerá de la sospecha clínica, en pacientes con una anastomosis coledococoledociana, una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) debe de ser realizada, en pacientes con una anastomosis hepaticoyeyunal, será necesaria un colangiografía percutánea transhepática (CPTH) o una colangioresonancia. La escintigrafía biliar con ácido imidodiácético (HIDA) ha sido más útil en la detección de fugas y extravasación, que en documentar la localización de la fistula. Sin embargo, esta prueba actualmente se encuentra prácticamente en desuso.

La colangioresonancia es una herramienta fundamental en el campo de la imagenología diagnóstica biliar. En diversos centros con experiencia ha demostrado una alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de obstrucción biliar⁶⁹⁻⁷⁰. La TAC (Tomografía Axial Computada) puede ser útil en la detección de colecciones intraabdominales de origen biliar, intra o extrahepáticas.

1.4.12. Manejo terapéutico de las complicaciones biliares tardías

Cuando una complicación biliar es diagnosticada las opciones de tratamiento deben ser consideradas en el contexto de la naturaleza de la misma, el grado de alteración del injerto, el tipo de complicación y sobre todo las condiciones generales del paciente que marcarán la pauta de actuación.

En la elección del tratamiento tiene gran importancia también la disponibilidad y experiencia del endoscopista y la del radiólogo intervencionista que, de manera multidisciplinar llevarán en múltiples ocasiones a la toma de las decisiones terapéuticas. Frecuentemente estos tratamientos no quirúrgicos, pueden requerir múltiples revisiones e intervenciones por parte del equipo radiológico y endoscópico con buenos resultados. Sin embargo, también es importante tener en cuenta que una temprana y oportuna intervención quirúrgica debe ser considerada si los anteriores tratamientos se muestran ineficaces o la percepción del cirujano es manifiesta hacia la intervención.

1.4.13. Estenosis anastomótica

Si bien, las estenosis anastomóticas suelen responder muy bien a procedimientos quirúrgicos, el tratamiento puede ser exitoso combinando dilataciones y el uso de endoprótesis biliares. Los trabajos realizados indican que el éxito a largo plazo puede ser alcanzado hasta en el 70 % de los pacientes⁷¹.

Una de las series publicadas por Rossi y cols. describe el tratamiento de 15 pacientes con prótesis durante un año con recambio de prótesis cada tres o cuatro meses⁶¹. Ocho de los 12 pacientes (66,6%) completaron el tratamiento favorablemente al término de un año. Otro estudio de mayor amplitud, realizado por Mahajani y cols⁷² documentó el tratamiento en 29 de 30 estenosis anastomóticas usando dilataciones y prótesis con un seguimiento de 58 meses,

con éxito en el tratamiento en el 93% de los pacientes. Se observó mejoría en el diámetro de la estenosis y en la bilirrubina sérica por lo que el tratamiento quirúrgico no fue requerido en ninguno de los pacientes. Cuando se utilizan las endoprótesis biliares algunos autores recomiendan su mantenimiento durante al menos tres meses, y más de tres meses para las estenosis biliares que se presentan después de los primeros tres meses postrasplante. Cuando el tratamiento endoscópico y/o radiológico no es exitoso, debe recurrirse a procedimientos quirúrgicos, ya sea a la revisión y reconstrucción de la anastomosis coledociana o a una reconversión mediante anastomosis hepáticoyeyunal con buenos resultados⁴⁸.

Cuando la estenosis se presenta después de una anastomosis hepáticoyeyunal, la dilatación con balón y colocación de prótesis mediante CPTH obtiene buenos resultados en el 72-80% de los casos^{59, 73}.

El tratamiento endoscópico de las estenosis no anastomóticas requiere mayor número de intervenciones. El tratamiento quirúrgico puede ser empleado en el manejo de éstas como una medida temporal. Sin embargo, hay buenos resultados sólo en el 25%, con periodos prolongados de seguimiento⁷⁴. La intervención quirúrgica sólo es posible si hay una estenosis dominante.

1.4.14. Estenosis no anastomótica

Otra perspectiva terapéutica se presenta cuando la estenosis se localiza en la bifurcación de la vía biliar y consiste en la resección de la estenosis y

reconstrucción separada de los conductos hepáticos derecho e izquierdo y mediante anastomosis bilioentérica sobre asa en Y de Roux⁸².

En un estudio realizado por Ward y cols⁷⁵ en pacientes con estenosis hiliares, 15 de 16 pacientes fueron tratados con dilatación, pero solo cuatro pacientes estaban libres de recurrencia de la estenosis con un seguimiento de 12 a 30 meses.

Existen factores asociados con un mejor pronóstico, cuando las estenosis se desarrollan dentro de los primeros tres meses postrasplante, hay ausencia de rechazo ductopénico y no se presenta infección por CMV, ni trombosis de la arteria hepática. En otro estudio realizado por Connor y cols, ocho de 16 pacientes con estenosis biliares hiliares fallecieron o fueron retrasplantados a pesar del manejo percutáneo⁷⁶. Un estudio mas reciente en el que es utilizada la dilatación y colocación de endoprótesis sobre estenosis hiliares e intrahepáticas muestra buenos resultados en el 28.6% comparado con el 75% alcanzado en las estenosis anastomóticas¹¹⁵.

La presencia de estenosis biliares intrahepáticas disminuye significativamente la supervivencia del injerto, sin embargo, la supervivencia del paciente no debe estar comprometida cuando el retrasplante se realiza de manera oportuna⁶⁴.

Una consideración importante en pacientes con estenosis intrahepáticas difusas es la recurrencia de la enfermedad inicial. La colangitis esclerosante primaria puede recurrir en el hígado trasplantado. El abordaje terapéutico de estos pacientes es similar al enfoque realizado para pacientes con colangitis esclerosante primaria, cuando son considerados para trasplante¹¹⁶.

1.4.15. Síndrome de ocupación biliar. Litiasis y barro biliar

En las etapas iniciales del trasplante hepático la litiasis y el barro biliar fueron diagnosticados en el 26-34% de los casos. Estas cifras han disminuido hasta el 4-18% aunque su incidencia real es difícil de precisar con exactitud dada su presentación a lo largo de la evolución postrasplante.

La etiología no es clara aunque se han propuesto como factores favorecedores el rechazo celular, isquemia hepática, el tiempo prolongado de isquemia fría, el uso de tubos de drenaje biliar, las infecciones biliares, la sepsis y la obstrucción biliar¹³³⁻¹³⁸. La litiasis y el barro “sludge” biliar se presentan en las mismas circunstancias que en los pacientes no trasplantados, es decir, cuando se presenta la obstrucción. La formación de detritus y barro biliar pueden ser consecuencia de lesión biliar severa y difusa. Uno de los componentes bioquímicos principales analizados de la litiasis o barro biliar es la bilirrubina.

El diagnóstico es sospechado en pacientes que presentan elevación de las enzimas hepáticas con un patrón colestásico. Los estudios de imagen muestran dilatación de la vía biliar, obstrucción en el HIDA, o evidencia clínica de obstrucción caracterizada por ictericia o colangitis.

El diagnóstico es habitualmente confirmado por colangiografía. El síndrome de ocupación biliar puede estar asociado a morbilidad, fallo del injerto, retrasplante y muerte¹³⁹⁻¹⁴⁰. Existen estudios publicados de casos aislados, aunque el barro y la litiasis biliar ha recibido atención limitada en estudios más recientes con una gran número de pacientes. Estos estudios están enfocados a todas las

complicaciones biliares en general y no hacen diferencias entre litiasis, barro o molde biliar. La litiasis es susceptible de tratamiento percutáneo o endoscópico, pero debe ser tratada con eficacia para prevenir la recurrencia de la misma. Las estrategias del manejo actual incluyen tratamientos endoscópicos y percutáneos con éxito en el 25-79%.

El tratamiento quirúrgico es efectivo en más del 85% de los pacientes. La extracción endoscópica puede ser realizada, pero cuando intervenciones múltiples no resuelven el problema, la revisión quirúrgica de la anastomosis o el trasplante pueden ser necesarios⁷⁷.

1.4.16. Disfunción del esfínter de Oddi

La disfunción del esfínter de Oddi después del trasplante hepático produce dilatación de la vía biliar del donante. Aunque ha sido definida como una enfermedad, su etiopatogenia permanece como una controversia para algunos autores. Se cree que se debe a una discinesia del esfínter de Oddi como consecuencia de la denervación y devascularización durante la hepatectomía del receptor⁷⁸.

La elevación transitoria de las enzimas hepáticas cuando el tubo de Kehr es ocluido, el retraso en el aclaramiento del HIDA y la elevación de las presiones ductales han sido observadas en algunos pacientes con disfunción del esfínter de Oddi, pero la correlación entre estos hallazgos no aporta una clara evidencia⁷⁹. Una anomalía funcional del esfínter de Oddi o una estenosis

ampular mantenida puede mejorar con la esfinterotomía endoscópica, pero los resultados no son buenos en todos los casos. La conversión a anastomosis hepáticoyeyunal es otro tratamiento eficaz si las medidas endoscópicas basadas en la esfinterotomía y colocación de prótesis no son efectivas.

1.4.17. Mucocoele del conducto cístico

La ligadura inadvertida del conducto cístico en ambos extremos puede favorecer la formación de un mucocoele que puede producir compresión extrínseca del conducto común y la consiguiente obstrucción biliar⁸⁰⁻⁸¹. Es una rara complicación que puede ser evitada dejando el muñón cístico abierto en un extremo o incorporando la luz del conducto cístico a la anastomosis coledociana. El tratamiento es quirúrgico y consiste en la resección del mismo.

1.4.18. Neuroma postraumático

El neuroma postraumático (NP) es una causa poco común de obstrucción biliar identificada recientemente y es debida a la obstrucción de la vía biliar principal por el NP, que se forma tras la sección neural de ramas del nervio vago derecho que discurren sobre el ligamento gastrohepático durante la hepatectomía del receptor, se presenta como un cuadro colestásico y dilatación de la vía biliar. El comportamiento invasivo, puede infiltrar la vía biliar, la vena porta e incluso la arteria hepática. El tratamiento consiste en la resección^(83, 84).

Objetivo



2. Objetivo:

El objetivo del presente trabajo de Tesis Doctoral es estudiar la incidencia, factores de riesgo, repercusión clínica y evolución histórica de las complicaciones biliares en pacientes adultos que recibieron un trasplante hepático.

Pacientes y métodos

3. Pacientes y métodos

3.1. Diseño del Estudio

Se diseñó un estudio clínico, observacional, retrospectivo, de casos y controles en proporción (1:1).

3.2. Población

Se incluyeron en el estudio todos los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico cadavérico de manera consecutiva en el Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid desde el inicio del programa en el mes de marzo de 1986 hasta diciembre de 2004.

3.3. Definición de casos y controles

Los casos correspondieron a todos los pacientes que desarrollaron algún tipo de complicación biliar en cualquier momento después del trasplante hepático.

Como controles se eligieron pacientes trasplantados de manera consecutiva posteriores inmediatos a los casos, con características similares respecto a edad, sexo, enfermedad hepática basal, fecha de trasplante y sin ningún tipo de complicación de la vía biliar.

3.4. Complicaciones biliares: definición y clasificación

Las complicaciones biliares se identificaron a través de las bases de datos del Hospital Universitario Puerta de Hierro de la Unidad de Trasplante Hepático, y del estudio retrospectivo de las historias clínicas y de los datos obtenidos del paciente. Las complicaciones fueron clasificadas en tres grupos principales: fístula, estenosis o litiasis, o la combinación de alguna de ellas.

Las complicaciones biliares fueron definidas como sigue:

- Fístula: fuga de bilis de la vía biliar a la cavidad peritoneal o al exterior, que puede ser única (a través de la anastomosis, del conducto cístico del donante o receptor, del sitio de salida de la rama larga del tubo de Kehr) o múltiple (por necrosis, isquemia o infiltración de la vía biliar intra y/o extrahepática).
- Estenosis: obstrucción del drenaje biliar de bilis entre el hígado y el intestino delgado, que puede ser anastomótica o múltiple (secundaria a la trombosis de la arteria hepática, problemas en la preservación del injerto, infección, etc).
- Litiasis: ocupación de la luz de la vía biliar por barro, detritus o litiasis con oclusión del drenaje biliar entre el hígado y el intestino delgado ocasionada por barro biliar, detritus moldes y/o litiasis biliar

Se identificó el tipo de complicación biliar en el momento de aparición, la localización anatómica y si la complicación era única o múltiple.

3.5. Complicaciones biliares. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento

En todas las complicaciones biliares se recogieron las manifestaciones clínicas, el diagnóstico, el tratamiento efectuado y la repercusión clínica de la complicación biliar.

Una vez identificada la complicación biliar se clasificó el cuadro clínico de la misma como sigue:

- Fístula: definido como asintomático, ascitis, o peritonitis.
- Estenosis: definido como asintomático, colestasis, o colestasis con colangitis.
- Litiasis: definida como asintomático, colestasis, colestasis con colangitis, o pancreatitis.

Los métodos diagnósticos utilizados fueron: analíticas (bilirrubina, aspartato-aminotransferasa, aspartatoalaninotransferasa, gammaglutamiltranspeptidasa, fosfatasa alcalina y albúmina), endoscopias (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y/o radiología (ecografía simple, ecografía doppler, tomografía computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), colangiografía percútanla transhepática (CPTH), HIDA (ácido imidodiacético) esfinterotomía endoscópica con dilatación y prótesis biliar, radiológico intervencionista: CPTH. El tratamiento recibido, se clasificó en médico (ácido ursodeoxicólico: 150 mg 3-4 veces al día), endoscópico: CPRE con esfinterotomía endoscópica con dilatación biliar. CPRE con dilatación biliar y prótesis o quirúrgico como sigue, Conversión a anastomosis hepáticoyeyunal. Revisión de la anastomosis hepáticoyeyunal o retrasplante. Revisión de la anastomosis coledociana.

Se analizó la estancia intrahospitalaria, y la respuesta terapéutica es decir, los pacientes que presentaron curación mejoría, muerte, o que requirieron un retrasplante. Se recabaron todos los datos de las historias clínicas y se completaron los datos de un formulario que se reseña en el paciente hasta el mes de diciembre de 2004. **Apéndice I.** Cada trasplante se analizó por separado, como caso distinto. La incidencia de complicaciones biliares se refirió por trasplante realizado. Se calculó la supervivencia del injerto y del paciente.

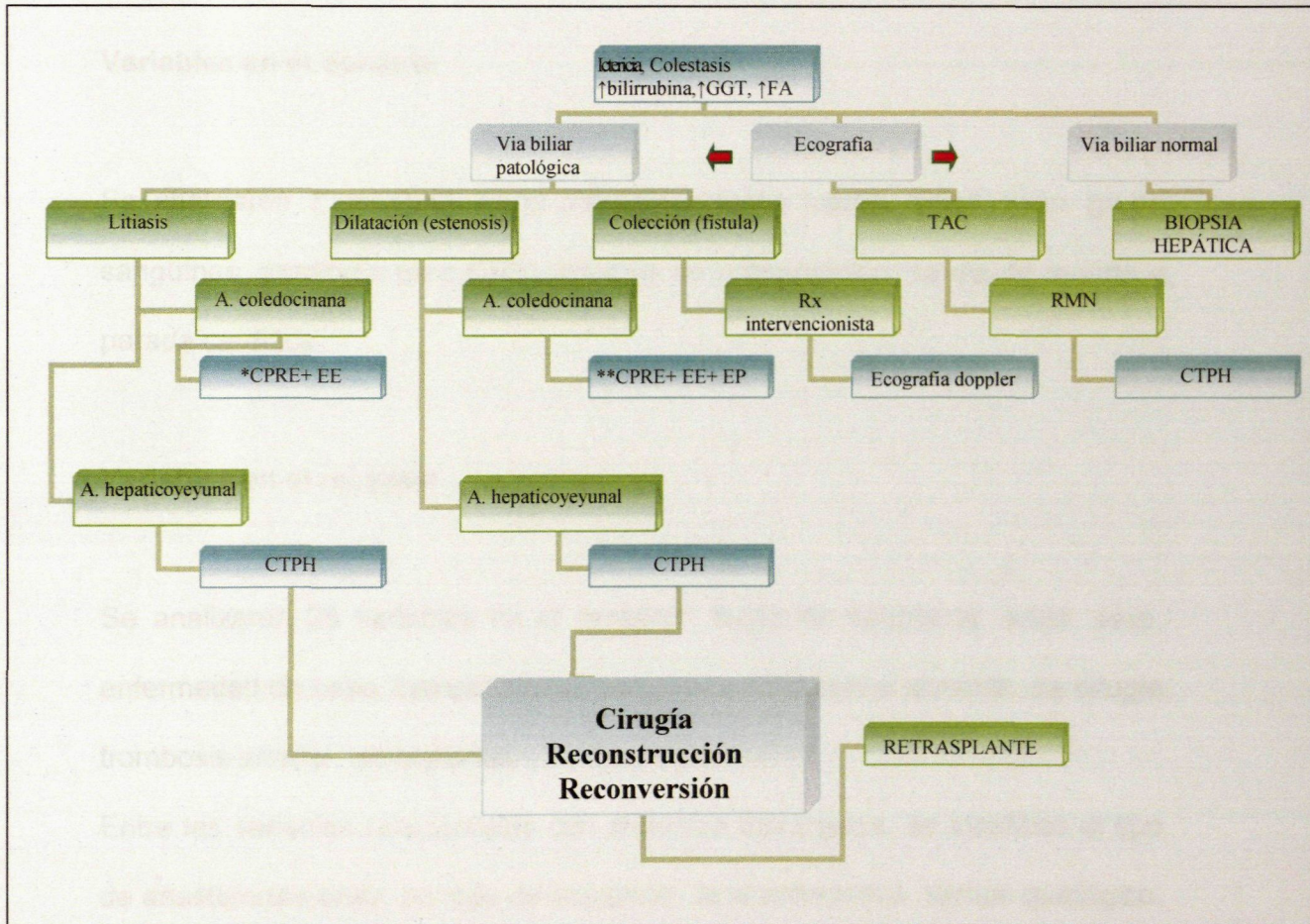


Figura 6. Algoritmo de manejo de las complicaciones biliares

*CPRE+EE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica + esfinterotomía

**CPRE+EE+EP: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica +esfinterotomía + endoprótesis

3.6. Variables analizadas en el estudio de casos y controles

Variables en el donante

Se analizaron 7 variables en el donante y éstas fueron: edad, sexo, grupo sanguíneo, serología para CMV, solución de preservación, causa de muerte y parada cardíaca.

Variables en el receptor

Se analizaron 25 variables en el receptor: fecha de trasplante, edad, sexo, enfermedad de base, compatibilidad sanguínea ABO con el donante. de cirugía, trombosis arterial, retrasplante.

Entre las variables relacionadas con aspectos quirúrgicos, se identificó el tipo de anastomosis biliar, periodo de isquemia, fase anhepática, tiempo quirúrgico.

Se identificaron también datos cualitativos relacionados con el trasplante como la serología para CMV, infección por CMV, aislamiento de microorganismos en bilis, inmunosupresión, rechazo agudo, rechazo crónico.

En los pacientes que presentaron alguna complicación de la vía biliar se analizaron, el tipo de complicación biliar, manifestaciones clínicas, medios diagnósticos, respuesta al tratamiento, estancia hospitalaria, estado actual y evolución de la enfermedad. **Tabla 8.**

Tabla 8. Variables analizadas

Donante	Receptor sin CB	Receptor con CB
Edad	Fecha trasplante	Tipo de complicación
Sexo	Edad	Cuadro clínico
ABO	Sexo	Método diagnóstico
Serología CMV	Enfermedad de base	Tratamiento
S. preservación	ABO	Estancia hospitalaria
Causa muerte	Tipo anastomosis	Estado actual
Parada cardíaca	Isquemia	Evolución
	Fase anhepática	
	Tiempo cirugía	
	Trombosis arterial	
	Retrasplante	
	Serología CMV	
	Infección CMV	
	Bactobilia	
	Inmunosupresión	
	Rechazo agudo o crónico	

3.7. Estudio estadístico

Los datos discretos cualitativos de las variables analizadas se presentan en tablas de frecuencias y porcentajes. Las variables continuas se presentan con su media, desviación típica y en ocasiones, intervalo de la muestra. En el análisis solo se consideró la variable (o su duración) que precedió al hecho analizado, excluyéndose del cómputo aquella cuya presentación fue posterior a dicho hecho.

En general las variables estudiadas no cumplen las hipótesis exigidas por los contrastes paramétricos, por lo que fue necesario utilizar contrastes no paramétricos en la mayor parte de los casos. En el análisis de la significación de las variables se efectuó inicialmente un estudio univariante, la prueba no

paramétrica aplicada fue la X^2 (chi cuadrado) de Pearson, para comparación de frecuencias de variables cuantitativas y la U de Mann-Whitney para comparar muestras cuantitativas con datos independientes y la T de Wilcoxon para comparar muestras de datos relacionados.

Las variables con significación en el estudio univariante, o que sin resultar significativas se consideraron de importancia clínica, fueron analizadas mediante un estudio multivariante según un modelo de regresión logística. Este es un modelo de regresión múltiple que analiza la relación de entre una variable dependiente binaria, en este caso la probabilidad de complicación biliar, o la probabilidad de muerte con otras variables que pueden ser continuas y que se analizan conjuntamente.

El modelo establece que:

$$\ln (P/1-P)=a + \sum (b_i x_i)$$

Siendo P la probabilidad de ocurrencia de la variable dependiente. La estimación de los coeficientes b_i se realiza con el método de máxima verosimilitud, siendo un procedimiento paso a paso, mediante el cual las variables van entrando en la ecuación en orden decreciente a su importancia pronóstica. Del modelo logístico surge directamente el parámetro llamado razón de exceso (OR, Odds Ratio), igual a $\exp(b_i)$, que es una medida de asociación entre el factor cuyo coeficiente es b_i y la enfermedad. Se consideró significación estadística a un valor de P inferior a 0.05.

El análisis estadístico se realizó en el servicio de Bioestadística del Hospital Universitario Puerta de Hierro utilizando el programa SPSS versión 14.0

Resultados

4.2. Datos demográficos y características generales de los pacientes con

4. RESULTADOS.

Los datos demográficos de los pacientes se muestran en la Tabla 10.

4.1. Incidencia de complicación biliar en la población de casos y controles

Desde el inicio del programa de trasplante hepático en el Hospital Universitario Puerta de Hierro en Marzo 1986 hasta Diciembre de 2004 se realizaron 557 trasplantes en 493 pacientes. De los 557 trasplantes realizados en 493 pacientes, 108 pacientes presentaron complicaciones biliares (19.3%) tras el primer o segundo trasplante y tuvieron al menos una complicación biliar. De ellos, 101 pacientes fueron receptores de un primer injerto hepático, con una incidencia de complicación biliar del 20.4% y otros 7 pacientes fueron receptores de un segundo trasplante (incidencia del 10.9%). **Tabla 9.**

Tabla 9. Incidencia de complicaciones biliares después de un trasplante o un retrasplante

Nº de Trasplantes	Número de pacientes con CB	Incidencia de CB	Global
N	N	%	%
1er trasplante			
(n=493)	101	20.4	93
2º trasplante			
(n=64)	7	10.9	7
Total			
(n=557)	108	19.38	100

4.2. Datos demográficos y características generales de los pacientes con complicación biliar

Los datos demográficos de los pacientes se muestran en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Características principales de la población de casos y controles

Variable	Casos N=101	Porcentaje %	Controles N=101	Porcentaje %	Valor de P
Edad receptor(años)	45.14±13.85	NP	45.32±12.05	NP	NS
Sexo (%)Varón/mujer	59/42	58.4/41.6	68/33	67.3/32.7	NS
Preservación Collins/Wisconsin	8/93	7.9/92.1	12/89	11.9/88.1	NS
Anastomosis biliar Colédoco-colédoco/ Hepático-yeyuno	92/9	91.1/8.9	89/12	88.1/11.9	NS
Enfermedad de base					
Cirrosis alcohólica	22	21.8	21	20.8	NS
Cirrosis VHC	20	19.8	23	22.8	NS
Cirrosis + CHC	11	10.9	11	10.9	NS
CBP	6	5.9	11	10.9	NS
HAI	5	5	4	4	NS
IHAG	3	3	1	1	NS
Otras	34	32.6	30	29.6	NS
Edad donante(años)	37.66±18.22	NP	34.88±17.45	NP	NS
T. Isquemia(minutos)	327.33±141.23	NP	339.33±157.18	NP	NS
T. Cirugía(minutos)	361.28±129.37	NP	387.07±148.73	NP	NS
Causa de exitus 1er donante					
TCE	47	46.5	62	61.4	NS
ACV	46	45.5	32	31.7	NS
Otras	8	7.9	7	6.9	NS
Inmunosupresión					
CyA+Prednisona+Aza	49	48.5	47	46.5	NS
Cya+Prednisona	17	16.8	15	14.9	NS
Tacro+Est	26	25.6	22	21.8	NS
Otros	9	8.9	17	16.8	NS
Trombosis de A.Hepática	7	6.9	6	5.9	NS
CMV (serología)					
Don+/Rec-	16	16.2	10	12.8	NS
Don+/Rec+	55	55.6	59	75.6	NS
Don-/Rec+	20	20.2	8	10.3	NS
Don-/Rec-	8	8.1	1	1.3	NS
Enf. CMV	22	22.9	15	22.7	NS
Cultivos de bilis positivos	21	20.7	16	15.8	NS
Rechazo agudo	63	62.4	58	57.4	NS
Uso de OKT3	29	49.2	27	27.8	NS
Rechazo crónico	10	14.3	7	7.1	NS

NP: No procede; NS: No significativo

Ciento un pacientes (20.48%) presentaron al menos una complicación biliar durante el seguimiento después de un primer trasplante, y siete (10,9%) presentaron esta complicación durante el seguimiento después de un segundo trasplante, y fueron los casos analizados. La edad media de estos pacientes fue 45.14 ± 13.35 años, y el 58.4% (n=59) eran varones. El líquido de preservación utilizado fue solución Wisconsin en el 92.1% (n=93), y el 7.9% (n=8) con solución Eurocollins, la reconstrucción biliar fue anastomosis colédoco-colédoco en el 91.1% (n=92) y 8.9% (n=9) fue anastomosis hepáticoyeyunal.

Las enfermedad de base fue cirrosis alcohólica en 21.8% (n=22), virus C en 19.8% (n=20), hepatocarcinoma en 11.9% (n=11), cirrosis biliar primaria en 5.9% (n=6), hepatitis autoinmune 5% (n=5), insuficiencia hepática aguda grave 3% (n=3), en el resto 32.6% (n=34) la cirrosis fue originada en otras enfermedades hepáticas.

La edad media del donante fue de 37.66 ± 18.22 años. Las causas de muerte de los donantes fue el traumatismo craneo-encefálico en el 46.5% (n=47), la enfermedad vascular cerebral con un 45.5% (n=46) y otras causas 7.9% (n=8). No se identificaron variantes anatómicas de la irrigación arterial de la vía biliar en el 68.3% (n=69) y el 10.9% (n=11) tenían una arteria hepática izquierda rama de la gástrica izquierda, el 11.9% (n=12) una arteria hepática derecha rama de la mesentérica superior, el 7.9% (n=8) ambas anomalías y en 1% (n=1) la arteria hepática era rama directa de la aorta. **Tabla 11.**

El tiempo medio de isquemia fue de 327.33 ± 141.23 minutos, el de cirugía fue de 361.28 ± 129.37 minutos y el tiempo de fase anhepática de 67.15 ± 45.46 minutos.

TABLA 11. Anomalía arterial encontrada en la población de casos y controles

Variante anatómica	Caso n=101	Porcentaje %	Control n=101	Porcentaje %	Valor de p
NO (Normal)	69	68.3	75	74.3	NS
Hepática derecha de mesentérica superior	12	11.9	16	15.8	NS
Hepática izquierda de gástrica izquierda	12	11.9	5	5	NS
HDMS y HIGI	8	7.9	5	5	NS
Arteria hepática rama de la aorta	1	1	0	0	NS

La inmunosupresión inicial fue con triple terapia a base de ciclosporina+ esteroides+azatioprina en 49 pacientes (48.5%), doble terapia con ciclosporina+prednisona en 17 pacientes (16.8%), tacrolimus+esteroides en 26 pacientes (25.6%) y a base de otros inmunosupresores en 9 pacientes (8.9%).

Se identificaron tres estenosis de la arteria hepática (2.9%). La incidencia de trombosis de la arteria hepática fue del 6.9% (n=7). En la serología del citomegalovirus 71 (71.8%) donantes eran positivos, 28 (28.3%) donantes fueron negativos y se desconocía en dos. Entre los receptores 75 (75.8%) pacientes resultaron positivos para la serología y 24 resultaron negativos (14.1%) y se desconocía en dos, enfermedad por citomegalovirus con afectación a un órgano en 22 pacientes (22.9%). El rechazo agudo se diagnosticó en 63 (62.4%) pacientes, precisándose la utilización de anticuerpos monoclonales por rechazo corticoresistente en 29 (29.9%). La incidencia de rechazo crónico fue del 14.3% con 10 pacientes.

4.3. Incidencia desglosada de las complicaciones biliares

El número total de complicaciones biliares que presentaron estos trasplantes fue de 124, divididas inicialmente en fístulas (45.16%; n=56), estenosis (35.2%; n=46) y litiasis (17.74%; n=22). **Figura 7.**

Las lesiones biliares se presentaron en los pacientes de la siguiente manera: se identificaron fístulas aisladas en 41 pacientes (20.3%), estenosis aisladas en 29 (14.4%), litiasis aisladas en 9 pacientes (4.5%), estenosis y litiasis en 7 pacientes (3.5%), estenosis y fístula en 9 (4.5%), litiasis y fístula en 5 pacientes (2.5%), además en un paciente (1%) se presentaron las tres complicaciones biliares (fístula, estenosis y litiasis). **Figura 8.**

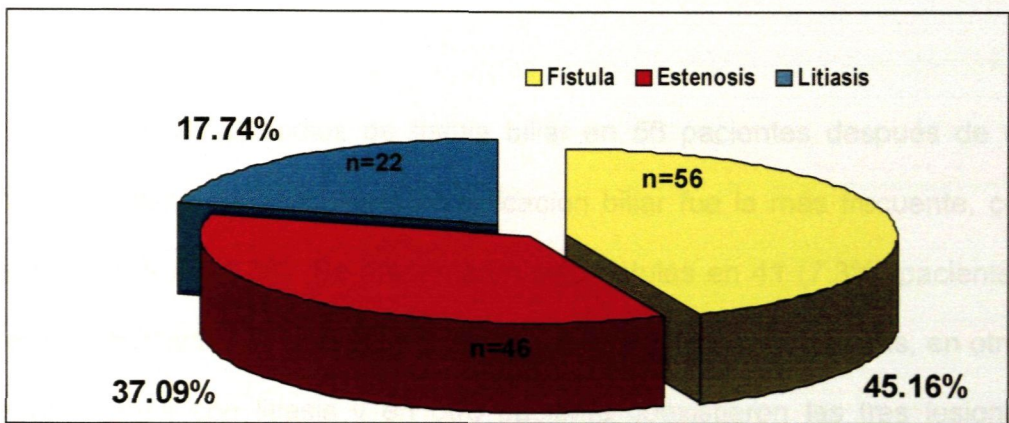


Figura 7. Complicaciones de la vía biliar en pacientes con trasplante hepático agrupadas en tres categorías

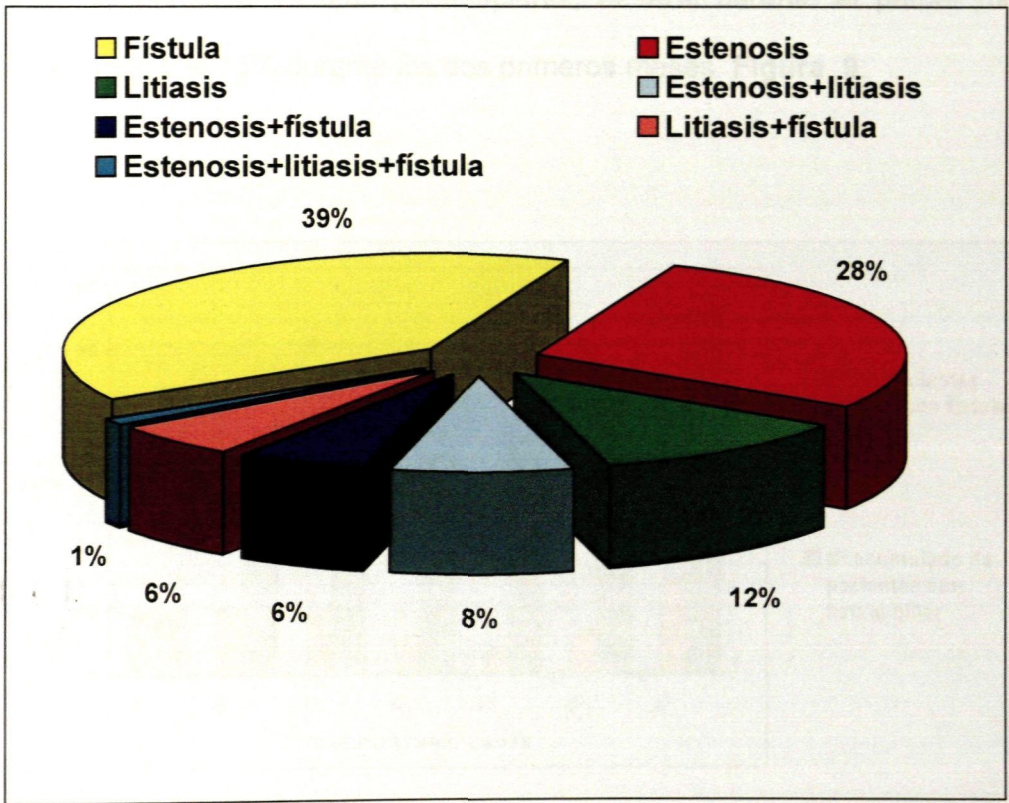


Figura 8. Complicaciones de la vía biliar en pacientes con trasplante hepático, distribuidas según combinación de las mismas

4.4. Fístula biliar

Se detectaron 56 episodios de fístula biliar en 56 pacientes después de un primer trasplante hepático. Esta complicación biliar fue la más frecuente, con una incidencia del 8.3%. Se presentaron solo fístulas en 41 (7.3%) pacientes, en otros 9 pacientes se presentó la combinación de fístula y estenosis, en otros 5 existió fístula con litiasis y en otro paciente coexistieron las tres lesiones biliares. Las fístulas biliares aparecieron precozmente en el post-operatorio, siendo el tiempo medio de 30 días. El 25% de las fístulas se diagnosticaron durante los primeros 14 días postrasplante, el 50% durante el primer mes postrasplante, y el 75% durante los dos primeros meses. **Figura 9.**

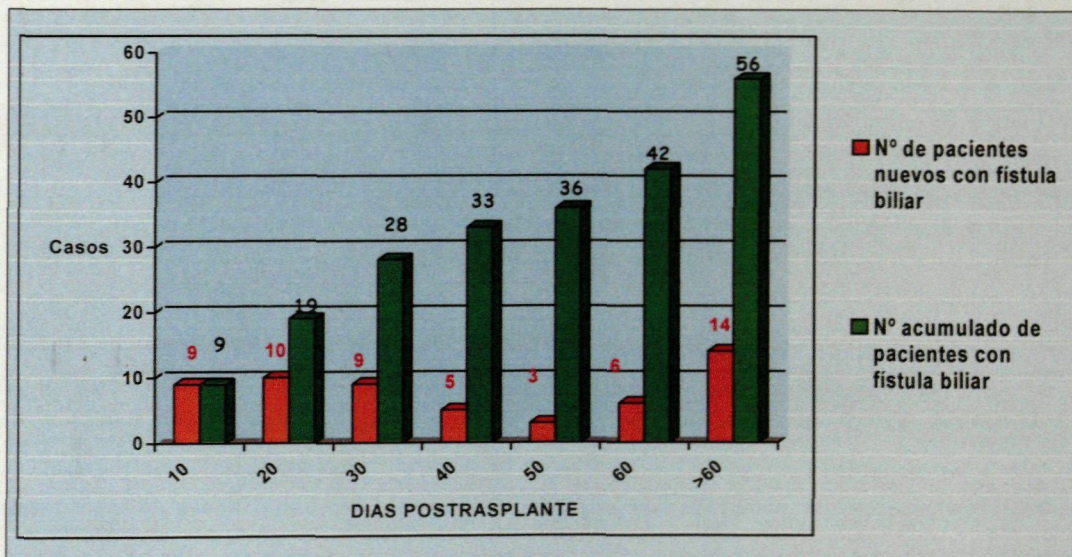


Figura 9. Distribución temporal de los casos de fístula biliar durante el postoperatorio del trasplante hepático

En nuestro grupo, la aparición de fístula biliar estuvo relacionada con la retirada del tubo de Kehr el 32.4% (n=18) de los episodios, y no estuvieron relacionadas con el Kehr el 67.8% (n=38).

El cuadro clínico se caracterizó por peritonitis en 91.1%, (n=51), el 7.1% (n=2) no presentaban síntomas clínicos; en el 19.6% (n=11) se manifestó como peritonitis asociada a biloma, en el 3.6% (n=2) se diagnosticó una evisceración como única manifestación y en el 1,8% (n=1) se presentó como un biloma aislado. **Tabla 12.**

Tabla 12. Manifestación clínica inicial de los pacientes con fístula biliar postrasplante hepático

Manifestación clínica	N	%
Ninguna	4	7.1
Biloma	1	1,8
Peritonitis	51	91.1
-Peritonitis + biloma	11	19.6
-Peritonitis	38	67.6
-Peritonitis + evisceración	2	3.6
Total	56	100

El diagnóstico de la fístula se hizo por por colangiografía trans-Kehr en el 10% y colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el 90% de los pacientes. **Figura 10.**

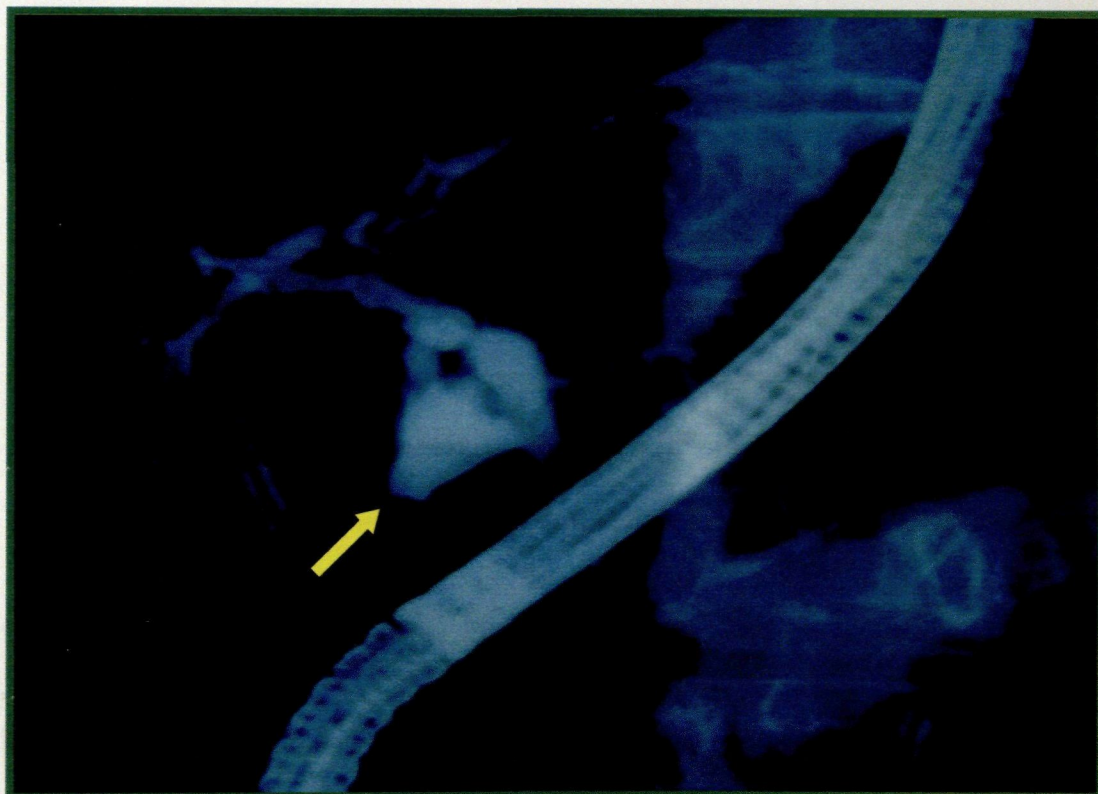


Figura 10. CPRE: Fístula biliar (flecha) en receptor de trasplante hepático

El tratamiento fue conservador en el 16.1% (n=9), endoscópico o radio-lógico en otros 32.2% (n=18), con diferentes técnicas: CPRE en 7.1% (n=4), colangiografía transparieto-hepática (CTPH) en 3.6% (n=2), CPRE+EE+Endoprótesis en 14.3% (n=8), CPRE+drenaje nasobiliar en 1.8% (n=1) y CPRE+EE+Endoprótesis+Drenaje de biloma por Rx intervencionista en el 1,8% (n=1).

Se observó curación o mejoría de la fístula en 69,6% (n=39) con tratamiento radiológico/endoscópico inicial, cuando fue ineficaz se precisaron tratamientos quirúrgicos. El 48.1% (n=27) precisaron corrección quirúrgica: se recolocó el Kehr y reconstrucción de la anastomosis colédoco-coledociana termino-terminal en 17.9% pacientes (n=10), conversión de anastomosis coledociana a hepático-yeyunal en otros 30.4% (n=17). En el 7.1% (n=4) de los pacientes se reconstruyó la anastomosis hepático yeyunal. El 7,1% (n=4) precisó un trasplante. Hubo 11 muertes relacionadas a la fístula biliar: nueve casos tras el primer trasplante, y dos con el trasplante (uno de estos paciente presentó la fístula en el primero y trasplante). **Tabla 13.**

Tabla 13. Tratamientos utilizados en la fístula biliar en los pacientes con trasplante hepático.

Tratamiento	N	%	Evolución				
			Curación	Mejoría	%	No respuesta	Retrasplante
Conservador	9	16.1	5	2	77.7		2
Endoscópico	13	23.2					
-CPRE	4	7.1	2	1	75		1
-CPRE+prótesis	8	14.3	4	3	87.5	1	
-CPRE+drenaje naso-biliar	1	1.8	1		100		
Radiología intervencionista	3	5.3					
-CPRE+EE+prótesis+drenaje	1	1.8	1		100		
-CPTH	2	3.6	1	1	100		
Cirugía	31	55.4					
-Reconstrucción C-C	10	17.9	6	1	70	3	
-Reconversión H-Y	17	30.4	6	5			
-Reconstrucción H-Y	4	7.1	64.7	5		1	
					0	4	
Total	56	100	26	13		13	4

4.5. Estenosis biliar

Se identificó estenosis en el 9.33% (n=46) de pacientes receptores de TOH, y en 6.25% (n=4) con retrasplante. Un paciente presentó estenosis en el trasplante inicial y el retrasplante. **Tabla 14.** En cinco pacientes la lesión estenótica se acompañó de fístula, ésta última fue la lesión dominante por lo que se incluyó en el grupo de fístulas.

Tabla 14. Incidencia de estenosis biliar en receptores de un primer trasplante y retrasplante

Trasplante		N	%
Primer trasplante	n=493	46	9.33
Segundo trasplante	n=64	4	6.25
Total trasplantes	n=557)	50	8.9

El diagnóstico de estenosis biliar fue realizado 12.43 ± 20.4 meses después del trasplante, con una mediana de 4.3 meses. El 32.6% de los diagnósticos de estenosis se realizó durante el primer mes postoperatorio, y el 50% durante los primeros cuatro meses pos-trasplante. **Figura 11.**

La presentación de la estenosis fue única en 89.2% (n=41), y múltiple en el 10.8% (n=5) de los enfermos.

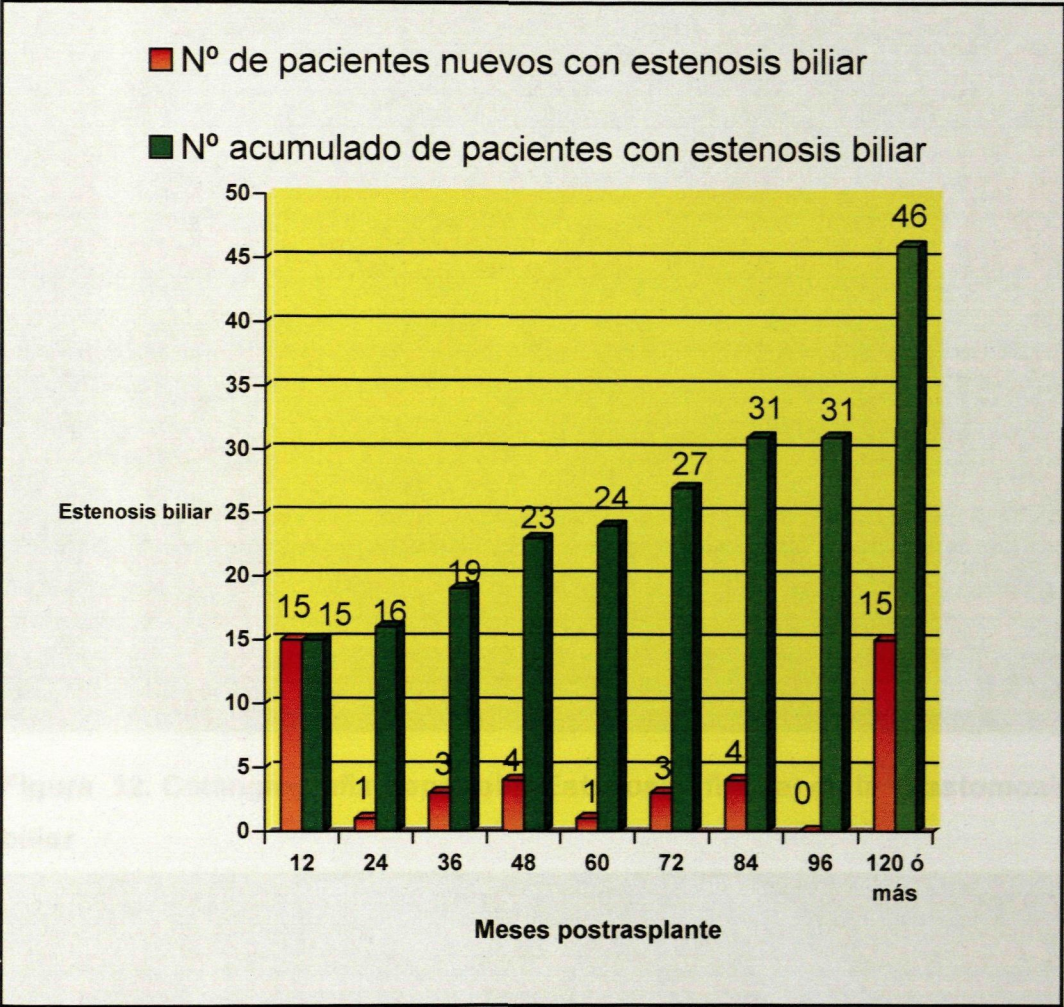


Figura 11. Distribución temporal de las estenosis biliares postrasplante

El tipo de estenosis fue anastomótica en el 82.6% (n=38), no anastomótica (figura 11) en el 10.9% (n = 5), ambas anastomótica y no anastomótica en el 4.3% (n = 2) y colédoco-duodenal(disfunción del esfínter de Oddi en el 2.2% restante (n = 1). **Figura 12 y 13.**

Figura 13. CPTH. Estenosis (flechas) intrahepática múltiple

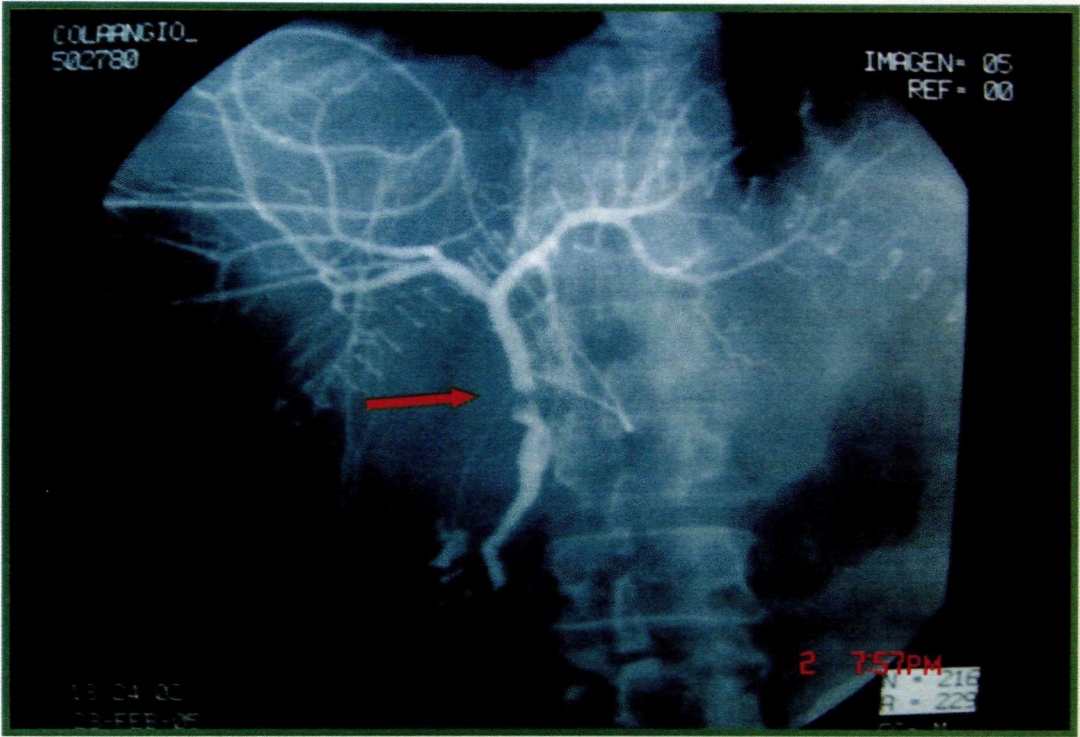


Figura 12. Colangiografía transKehr: Estenosis (flecha) de la anastomosis biliar

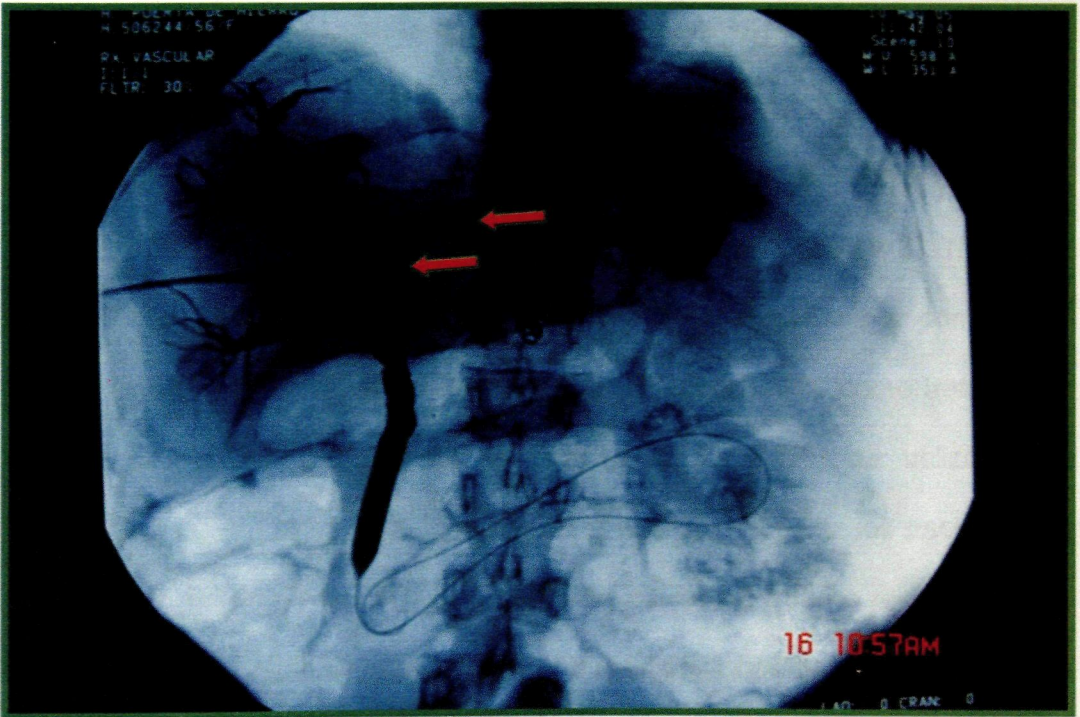


Figura 13. CPTH: Estenosis (flechas) intrahepática múltiple

La presentación clínica de la estenosis biliar fue colestasis en el 45.6% (n=21), y colestasis más colangitis en el 54.2% restante (n=25). **Tabla 1.**

Tabla 15. Manifestación clínica inicial de los pacientes con estenosis biliar

Cuadro clínico	N	%
Colestasis	21	45.6
Colestasis y colangitis	25	54.2
Total	46	100

Se realizó tratamiento médico en 4.3% (2) pacientes, endoscópico en 47.3% (n=22), radiológico intervencionista en 6.4% (n=3) y quirúrgico en 40.85% (n=19). El tratamiento endoscópico/radiológico intervencionista se realizó mediante CPRE en 13.04% (n=6), CPRE+EE +dilatación+colocación de endoprótesis 26.08% (n=12), CTPH 4.3% (n=2), ó CPRE + CTPH 8.6% (n=4). El tratamiento quirúrgico consistió en recolocación de Kehr+ C-C en el 4.3% (n=2), conversión a anastomosis hepatico-yeyunal en 28.2% (n=13), reconstrucción de anastomosis hepatico-yeyunal en el 6.5% (n=3), resección de neurimona de la vía biliar en el 2.1% (n=1) o resección por compresión extrínseca en el 2.1% (n=1). En conjunto, la CPRE se utilizó como tratamiento inicial en el 54.34% (n=25) de los pacientes, la CTPH se utilizó como tratamiento inicial en el 13.6% (n=6), y en el 41.3% (n=19) de los pacientes se utilizó el tratamiento quirúrgico, sobretudo en pacientes que no respondieron a tratamiento endoscópico después de tres o más sesiones de dilatación, con un intervalo de tres a cuatro meses entre cada dilatación, y que tampoco

respondieron a dilatación por CTPH. Después del tratamiento en el 41.3% (n=19) la estenosis biliar se resolvió definitivamente, en el 41.3% (n=19) hubo mejoría clínica y analítica, pero con persistencia de la estenosis en menor grado, el 10.8% (n=5) no respondieron al tratamiento y fallecieron como consecuencia de la estenosis o de complicaciones derivadas de la misma, y en el 5.4% (n=3) fue necesario un trasplante. **Tabla 16.**

Tabla 16. Tratamientos utilizados en la estenosis biliar

Tratamiento	N	%	Curación o mejoría N/%	No respuesta	Retrasplante
Médico	2	4.3	0	1	1
Endoscópico	22	48.4	18 (81.8)	2	2
-CPRE	6	13	3	1	2
-CPRE+EE+dilatación+prótesis	12	26.8	11	1	
-CPRE+CPH	4	8.6	4		
Radiología intervencionista	3	6.5	2 (66.6)	1	0
-CPH	2	4.7	1	1	
-Drenaje percutáneo	1	2.1	1		
Quirúrgico	19	41.3	18 (94.7)	1	0
-Recolocación de Kehr+C-C	2	2.7	2		
-Reconversión H-Y	13	18.9	13		
-Reconstrucción H-Y	3	8.1	2	1	
-Resección de neurinoma	1	2.1	1		
Total	46	100	38 (82.6)	5 (10.9)	3 (6.5)

4.6. Litiasis biliar

Presentaron litiasis el 4.46% (n=22) receptores de un primer trasplante y en 1.5% (n=1) con retrasplante trasplante. La litiasis se presentó aislada en el 43.4% (n=22) pacientes, asociada a estenosis en el 30.4% (n=7), asociada a fístula en el 21.7% (n=5) y acompañada de estenosis y fístula en el 4.5% (n=1). El tiempo medio de diagnóstico de litiasis fue 17.03 ± 22.16 meses, y el 54.5% de los casos de litiasis se diagnosticaron durante los primeros cuatro meses postrasplante. **Figura 14.**

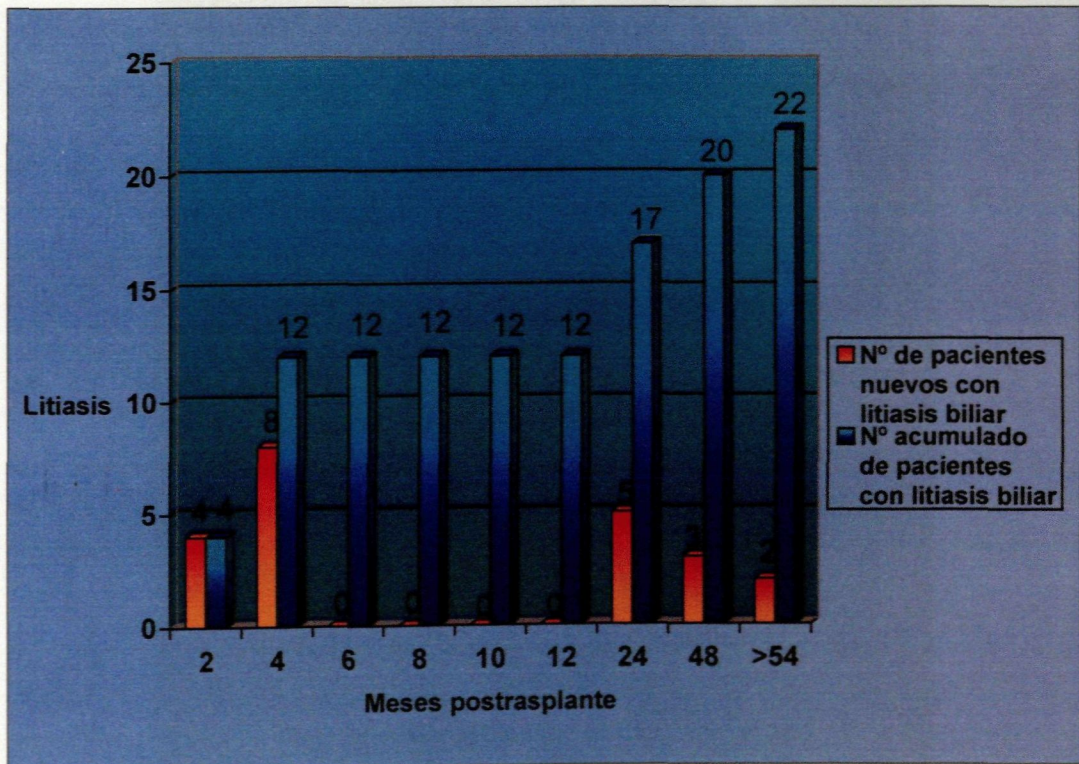


Figura 14. Distribución temporal de la litiasis biliar

La litiasis fue intrahepática en el 18.2% (n=4), extrahepática en otros el 54.5% (n=12) e intrahepática y extrahepática en el 27.3% (n=6). **Tabla 17.**

Tabla 17. Localización de la litiasis biliar

Localización	N	%
intrahepática	4	18,2
extrahepática	12	54,5
ambas	6	27,3
Total	22	100,0

La litiasis fue múltiple en 78.3 (n=18) y única en el 21.7% (n=5). **Figura 15.**



Figura 15. CPRE: Litiasis (flecha) en un receptor de trasplante hepático

El cuadro clínico se caracterizó por colangitis y colestasis en el 56.5% (n=13) y colestasis aislada en el 43.4% (n=10). **Tabla 18.** El número de episodios de litiasis por paciente fue variable, el 82.6% (n=19) presentaron un episodio, el 13.0% (n=3) dos y el 4.4% (n=1) tres.

Tabla 18. Cuadro clínico inicial de los pacientes con litiasis biliar

Cuadro clínico	N	%
Asintomático	1	4,3
Colestasis	9	43,5
Colestasis y colangitis	11	47,8
Pancreatitis	1	4,3
Total	22	100

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico, caracterizado por medicación en el caso de barro biliar o litiasis, endoscópico y/o quirúrgico, sobre todo en el caso de litiasis única. **Tabla 19.**

En el 9.1% (n=2) se utilizó el ácido ursodesoxicólico por barro biliar. La CPRE con esfinterotomía endoscópica aislada en el 27.3% (n=6), o asociada a la colocación de una endoprótesis 22.7% (n=5) o dilatación 13.6% (n=3). En el 4.5% (n=1) se utilizó la CTPH con buenos resultados iniciales aunque requirió cirugía para realizar una derivación biliodigestiva, tras CPRE+EE+endoprótesis+CPTH en el 9.1% (n=2) y en el 13% (n=3) fue necesaria la conversión a anastomosis hepaticoyeyunal.

El 95.5% de los pacientes presentó curación o mejoría y solo en el 22.7% (n=5) fue necesaria la intervención quirúrgica.

Tabla 19. Tratamientos utilizados en la litiasis biliar

Tratamiento	N	%	Evolución			
			Curación	Mejoría	(%)	No resp
Médico(a. ursodesoxicólico)	2	9.0	2		100	
Endoscópico / Radiológico	15	68.1			100	
-CPRE+dilatación+prótesis	5	22.7	4	1		
-CPRE+esfinterotomía	6	27.3	4	2		
-CPRE+dilatación+EE+CPTH	3	13.6	2	1		
-CPTH	1	4.5		1		
Cirugía	5	22.7			80	
-Conversión a H-Y (Previo CPRE+EE+dil+CPTH)	2	9.1	1	1		
-Reconversión H-Y	3	13.6	1	1		1
Total	22	100	14	7		1

4.7. Evolución de la incidencia de complicaciones biliares en tres periodos de tiempo consecutivos

Se realizó un estudio de la evolución de las complicaciones biliares desde el inicio del programa de trasplantes en el año 1986 hasta el año 2004. Para ello se dividieron los trasplantes en tres periodos consecutivos similares de tiempo: desde Marzo de 1986 a Diciembre de 1992 (155 trasplantes);

Enero de 1993 a Diciembre de 1997 (144 trasplantes) y Enero 1998 a Diciembre de 2004 (194 trasplantes), observándose una disminución de la incidencia de fístula y de litiasis en el último periodo respecto a periodos anteriores. **Figura 16.**

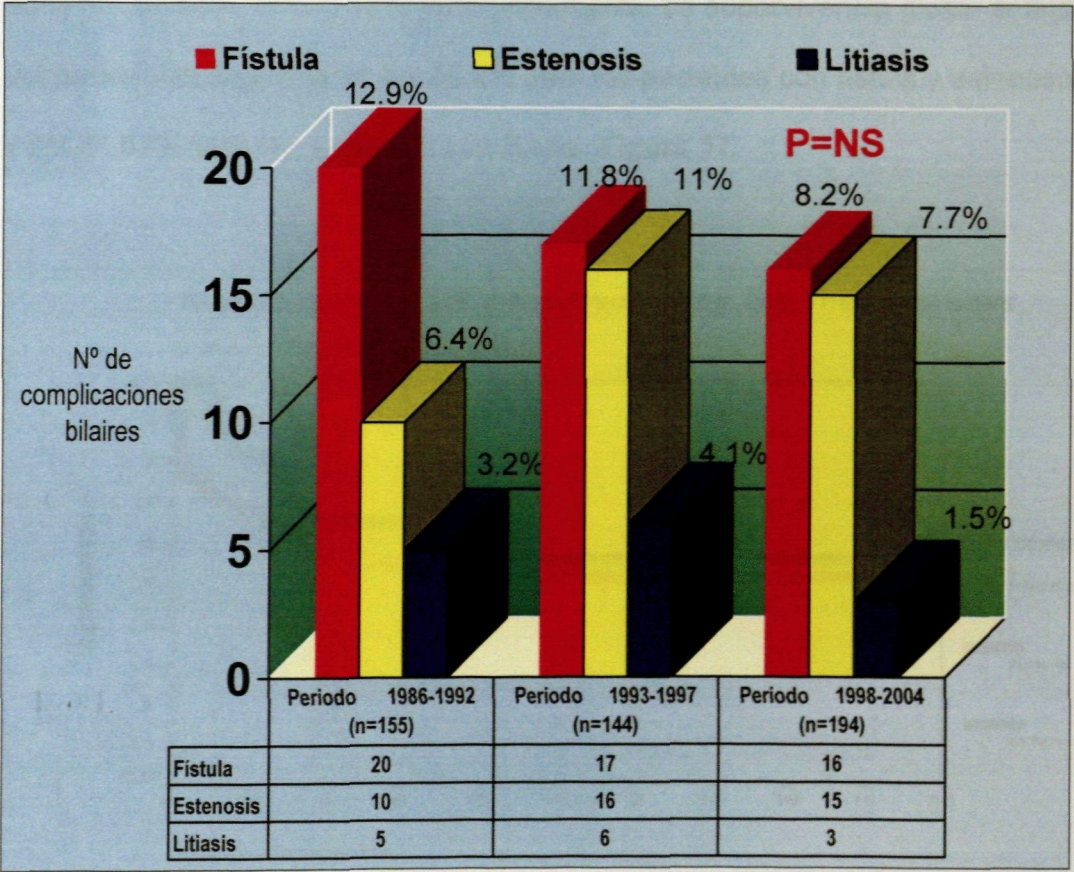


Figura 16. Evolución de las complicaciones biliares dividida en tres períodos de tiempo consecutivos: 1986-1992 (155 trasplantes), 1993-1997 (144 trasplantes) y 1998-2004 (194 trasplantes).

4.8. Supervivencia del injerto en los pacientes con complicaciones biliares después del trasplante hepático, según el tipo de complicación

La supervivencia al año del trasplante fue 100% para los pacientes con estenosis biliar, del 90% para los pacientes con litiasis y del 78% para los pacientes con fístula. A los 5 años la supervivencia fue 65%, 85% y 55%, respectivamente para los pacientes con estenosis, litiasis y fístula, y a los 10 años fue de 55%, 45% y 52%, respectivamente. La supervivencia global al final del periodo de seguimiento fue 56.8% para los pacientes con fístula y estenosis y del 41.67% para los pacientes con litiasis. **Figura 17.**

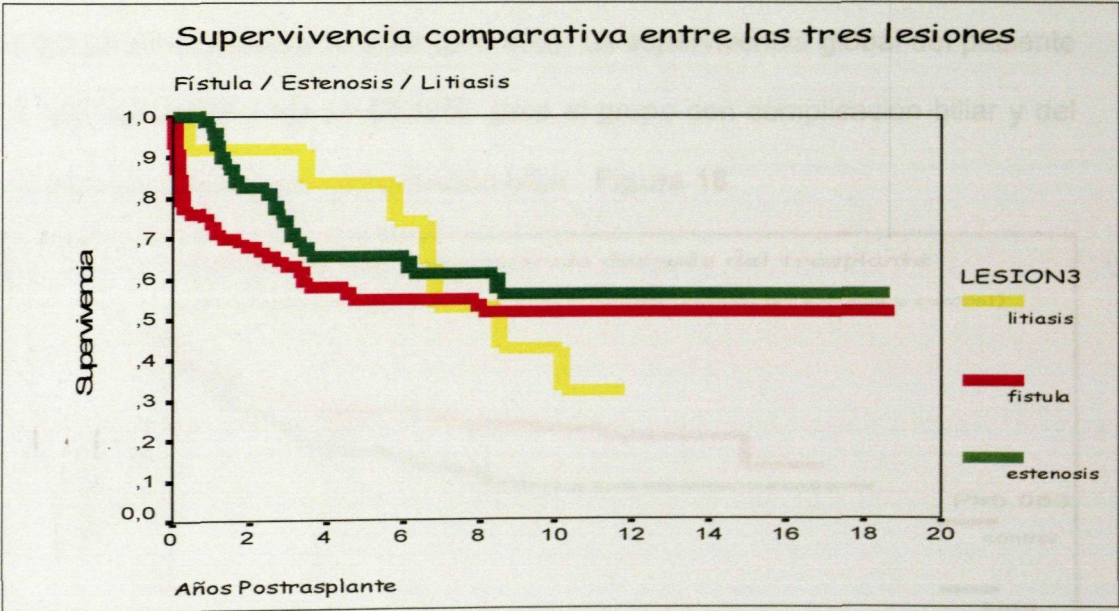


Figura 17. Supervivencia del injerto según el tipo de complicación biliar

4.9. Repercusión de la complicación biliar sobre la supervivencia del injerto y del paciente

Las características demográficas y generales del receptor, del donante y del trasplante fueron similares en los pacientes con y sin complicación biliar postrasplante. La aparición de complicación biliar disminuyó la supervivencia del paciente ($p=0.053$) y del injerto ($p=0.02$) respecto a los trasplantes realizados en el grupo control, que no presentó ningún tipo de complicación biliar después del trasplante (Figuras 16 y 17). La supervivencia del paciente al año, 5 años y 10 años del trasplante fue de 85%, 75%, y 75%, respectivamente en el grupo con complicación biliar, y del 99%, 95% y 82%, respectivamente en el grupo sin complicación biliar ($p=0.002$). La supervivencia global del paciente al final del estudio fue de 58.42% para el grupo con complicación biliar y del 70.30% en el grupo sin complicación biliar. **Figura 18.**

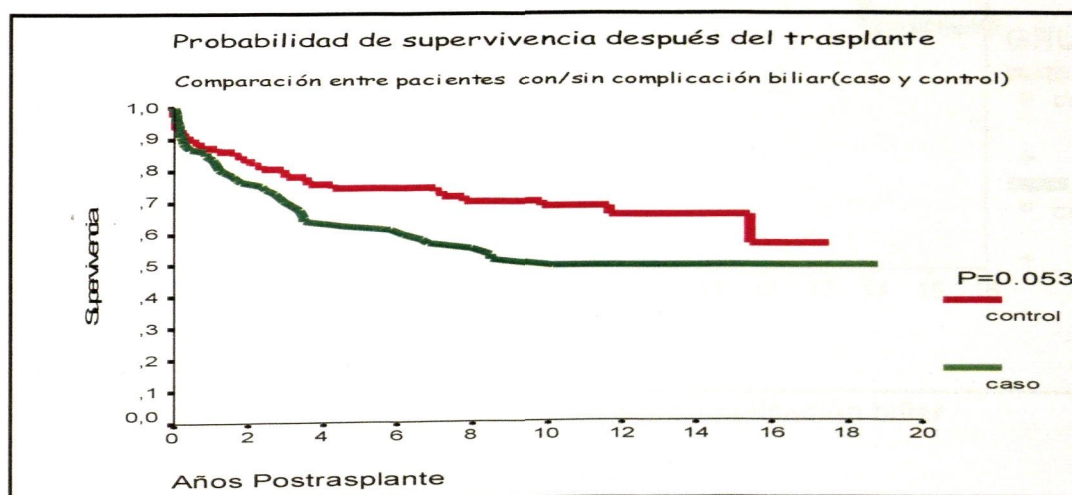


Figura 18. Supervivencia del paciente con y sin complicación biliar después del trasplante hepático

4.13. Causas de muerte y de trasplante en los pacientes con y sin

La supervivencia del injerto al año, 5 años y 10 años del trasplante fue de 87%, 62%, y 50%, respectivamente en el grupo con complicación biliar, y del 90%, 75% y 72%, respectivamente en el grupo sin complicación biliar ($p=0.052$). La supervivencia global del injerto al final del estudio fue de 58.42% para el grupo con complicación biliar y del 70.30% en el grupo sin complicación biliar. **Figura 19.**

Figura 19.

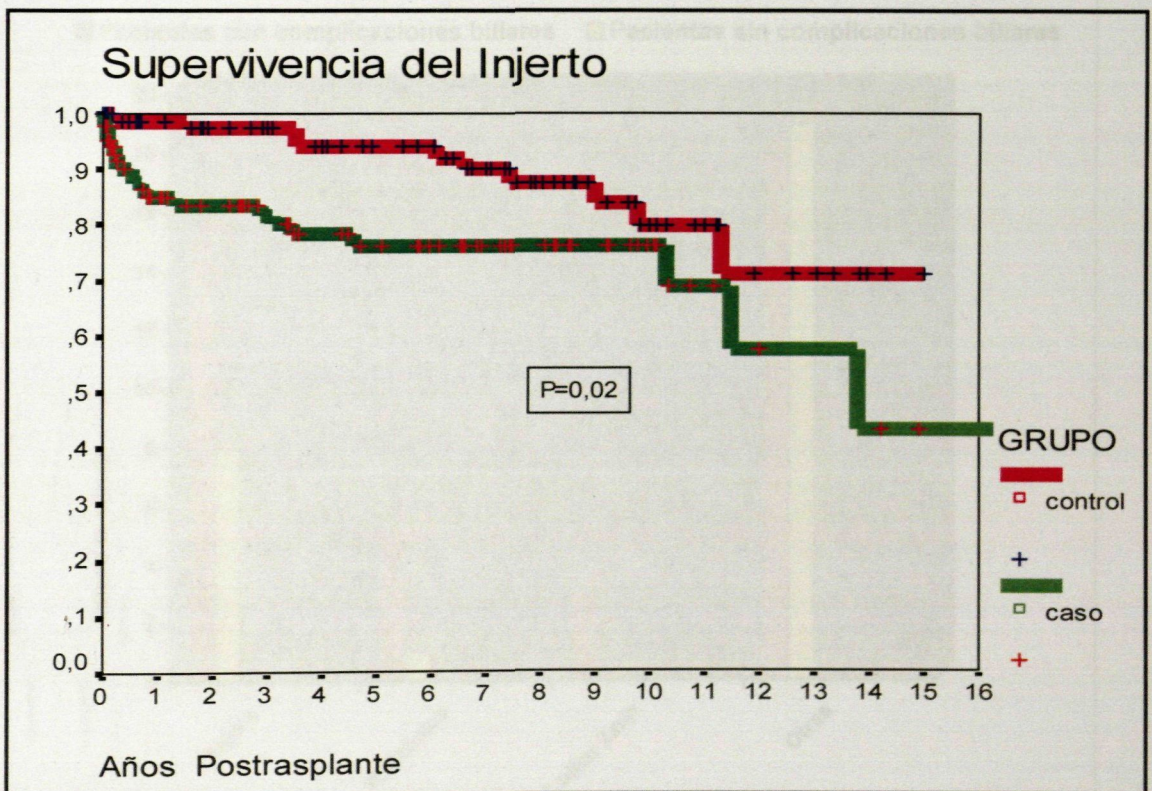


Figura 19. Supervivencia del injerto con y sin complicación biliar después del trasplante hepático

Figura 20. Causas de muerte en pacientes con y sin complicación biliar

después de un primer trasplante hepático.

4.10. Causas de muerte y de trasplante en los pacientes con y sin complicación biliar después del trasplante.

La sepsis, el rechazo crónico y la cirrosis biliar secundaria fueron las causas de muerte que desarrollaron los pacientes con complicación biliar después del trasplante; que en los que no desarrollaron esta complicación después del trasplante. **Figura 20.**

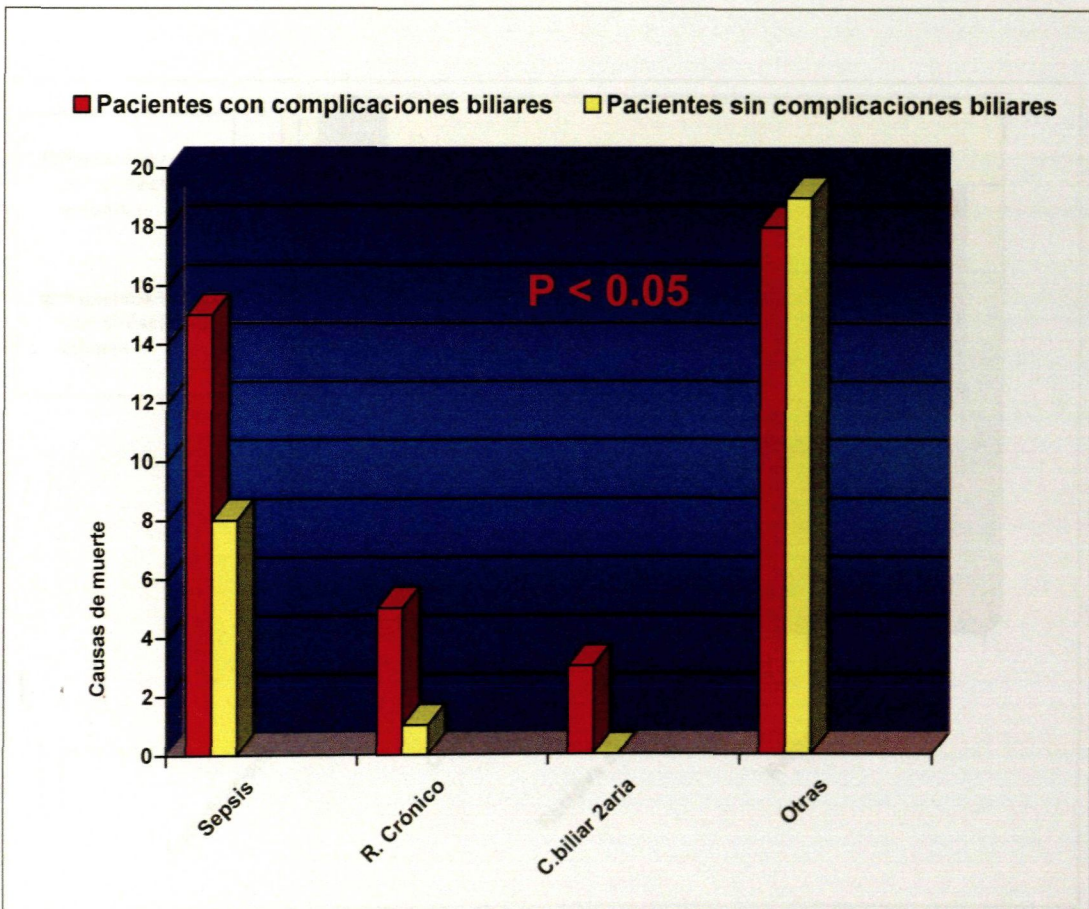


Figura 20. Causas de muerte en pacientes con y sin complicación biliar después de un primer trasplante hepático.

Las complicaciones de las anastomosis vasculares (arterial y/o venosas) y las complicaciones de la anastomosis biliar fueron las causas más frecuentes de retrasplante en los pacientes que desarrollaron complicación biliar pos trasplante, mientras que la recidiva de la enfermedad original y el rechazo crónico fueron las causas más frecuentes de retrasplante en los pacientes que no desarrollaron complicación biliar después del trasplante. **Figura 21**

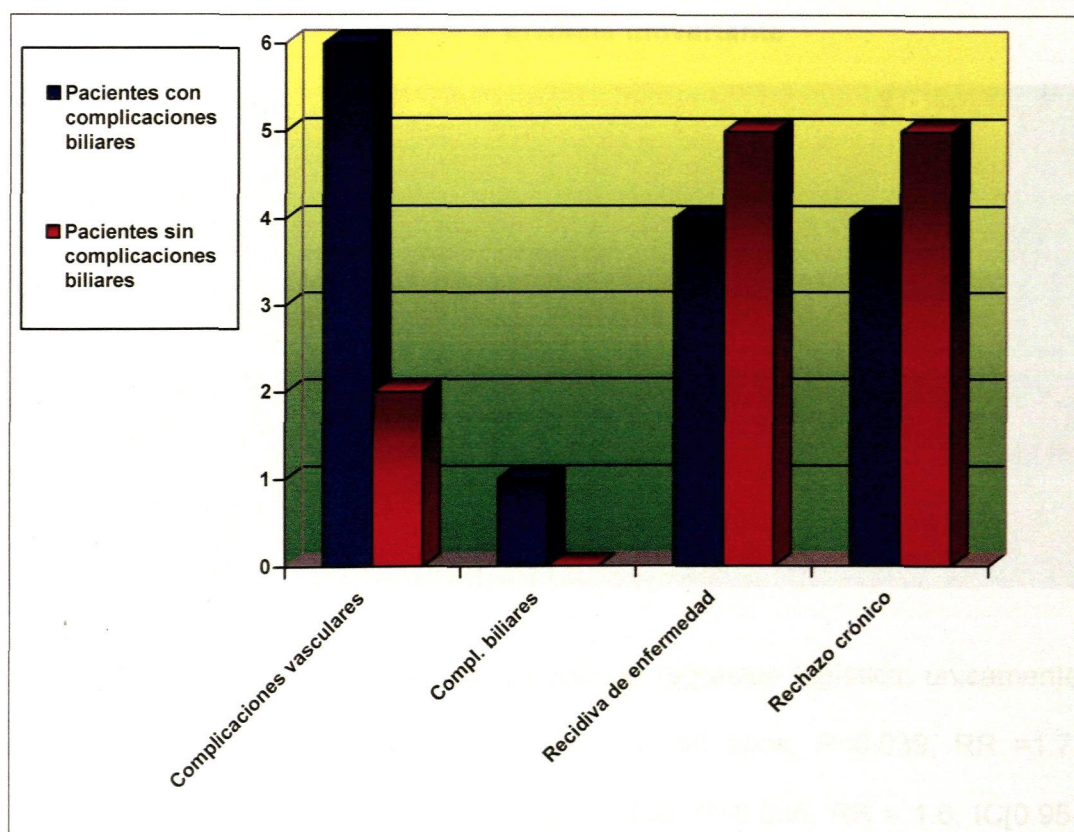


Figura 21. Causas de retrasplante en los pacientes con y sin complicación biliar postrasplante.

4.11. Factores de riesgo de desarrollo de complicación biliar después del trasplante hepático

La edad del donante mayor de 50 años y del receptor mayor de 50 años, la presencia de rechazo crónico y el accidente cerebrovascular como causa de muerte del donante fueron factores de riesgo de desarrollo de complicación biliar en el análisis univariante. **Tabla 20.**

Tabla 20. Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicación biliar después del trasplante en el análisis univariante

Variable	P
Edad del donante mayor de 50 años	0.039
Edad del receptor mayor de 50 años	0.035
Rechazo crónico	0.030
Accidente cerebrovascular como causa de muerte del donante	0.046

En el análisis multivariante, con un modelo de regresión logística, únicamente tres variables (edad del donante superior a 50 años. $P<0.039$, $RR = 1.7$, $IC[1.6-2.8]$; edad del receptor superior a 50 años. $P<0.035$, $RR = 1.6$, $IC[0.95-2.7]$ y rechazo crónico. $P<0.030$, $RR=2.0$, $IC[1.08-3.7]$ alcanzaron significación estadística independiente. **Tabla 21.**

Tabla 21. Factores de riesgo asociados al desarrollo de complicación biliar después del trasplante en el análisis multivariante

Variable	P	Riesgo Relativo	Intervalo de Confianza
Edad del donante >50 años	0.039	1.7	1.6-2.8
Edad del receptor >50 años	0.035	1.6	0.95-2.7
Rechazo crónico	0.030	2	1.08-3.7

Discusión

Discusión

5. DISCUSIÓN.

La anastomosis biliar ha sido descrita desde siempre como el “talón de Aquiles” del trasplante hepático debido al gran número de complicaciones que de ella puedan derivarse. La incidencia de dichas complicaciones llegó a ser del 50% en las series históricas⁹⁴. Aún hoy, a pesar de los avances en la técnica sigue siendo la complicación más frecuente con una incidencia global que varía entre el 10-20%^{39, 41, 43, 45-48, 89}. La técnica usada para la reconstrucción biliar ha sido un procedimiento que ha sufrido varios cambios en las últimas tres décadas, de hecho es el detalle técnico en el trasplante hepático para el que no se ha encontrado una solución ideal. Este hecho ha justificado las discusiones recurrentes sobre la técnica idónea en los congresos relacionados con el trasplante hepático. En los años 70, la anastomosis colédocoyeyunal con asa desfuncionalizada en Y de Roux, y la anastomosis colédococolecisto-coledociana fueron las más empleadas para la reconstrucción biliar por Starzl y cols⁹⁴. En la década de los 80, estos mismos autores documentaron mejores resultados con anastomosis colédococoledociana terminoterminal y la utilización de tubo de Kehr. La anastomosis colédococoledociana constituye desde entonces el procedimiento de elección y fue ampliamente utilizada posteriormente en los años 90 y hasta nuestros días. En la actualidad cuando ésta no es posible la anastomosis colédocoyeyunal sobre asa desfuncionalizada en Y de Roux son las dos técnicas quirúrgicas más utilizadas para el restablecimiento del tránsito biliar en el trasplante hepático⁹⁴.

En la evolución de la técnica de reconstrucción han surgido varias formas de tutorizar la vía biliar; ya sean sondas de Catell o Kehr, y se han realizado anastomosis con sutura continua o con puntos entrecortados, utilizando sutura absorbible o irreabsorbible. No obstante en muchos centros la morbilidad y mortalidad relacionada con los tutores ha provocado su no utilización. Una modificación en la técnica de anastomosis colédoco-coledociana es la descrita por el grupo de Berlín que consiste en la ligadura de ambos extremos de la vía biliar y la anastomosis latero-lateral⁴⁷. Davidson y cols⁸⁵ han realizado un estudio comparando anastomosis término-terminal y latero-lateral, sin encontrar diferencias entre ambas técnicas. Respecto a la utilización o no del tubo de Kehr han sido publicados varios estudios en contra de su uso^{48, 53-54, 56, 87,95}, entre estos destaca el estudio retrospectivo realizado por Scatton y cols⁵⁶ en 180 receptores de un trasplante hepático. La conclusión de dicho estudio fue que es mayor el riesgo que el beneficio con el uso del tubo de Kehr, por lo que no recomienda la el uso del mismo⁵⁶. Sin perjuicio de que en la literatura médica existen cada vez más trabajos de investigación que muestran evidencia de las frecuentes complicaciones que surgen con el uso de tubo de Kehr, existen algunos estudios que muestran ventajas a favor de su uso^{86, 105-106}. En nuestro grupo la reconstrucción coledoco-coledociana es realizada con uso selectivo del tubo de Kehr, utilizándolo cuando la vía biliar es muy fina, hay disparidad de calibre entre el donante y el receptor, el injerto es subóptimo (hígado añoso, esteatósico, etc), hay dificultades técnicas o a juicio del cirujano es necesaria su colocación. Un aspecto de capital importancia en este contexto es el

conocimiento de la anatomía biliar y del aporte sanguíneo adecuado derivado de la arteria hepática y que son imprescindibles para disminuir la incidencia de complicaciones biliares. En tal sentido, el grupo de Miami sugiere realizar colangiografía peroperatoria durante el implante¹⁰³. La anatomía de la arteria hepática es relevante y es sabida su importancia en la reconstrucción biliar así como al evaluar las complicaciones relacionadas con el árbol biliar. Es un hecho bien conocido que los fenómenos de isquemia de la vía biliar están relacionados con diferentes procesos como trombosis y estenosis arterial o rechazo⁹⁸⁻⁹⁹, que repercuten sobre el aporte sanguíneo arterial de la vía biliar y se verán reflejados en forma de fístulas o estenosis¹⁰¹. En nuestra serie se ha presentado este fenómeno en un 3,5% de las complicaciones biliares, lo cual coincide con otros estudios publicados⁶². Desde el punto de vista terapéutico, en la década de los noventa se ha revolucionado el tratamiento de las complicaciones biliares por medio de alternativas quirúrgicas y no quirúrgicas. Relacionadas con estas últimas, innovaciones en el campo de la radiología intervencionista y de la endoscopia^{88, 96-97, 102, 104}.

La incidencia global de las complicaciones biliares en nuestra serie fue del 18.4%, en un seguimiento de 16 años, incidencia similar a la descrita en la literatura, que oscila entre el 9-20%. La diferencia en las cifras depende de la definición empleada para considerar una complicación biliar^{44, 100, 107}. En muchos estudios los seguimientos son a corto plazo por lo que solo recogen estenosis y fístulas, dejando fuera las litiasis, que, como es bien sabido se incrementan con el paso de los años. En nuestra serie el periodo de seguimiento es mas largo

que en varios de los estudios publicados previamente. Además, en muchos de ellos se enfoca el estudio en una sola complicación sin considerar globalmente a las tres más frecuentes: fístula o fuga, estenosis y barro biliar o “sludge”. En la fase inmediata postrasplante, las alteraciones del perfil bioquímico hepático obedecen a un origen multifactorial. En receptores de un trasplante hepático la interferencia en la captación, transferencia y secreción biliar causada por lesión hepatocitaria y/o de colangiocitos se manifiesta como colestasis. A pesar de que la mayoría de tales eventos son subclínicos, la colestasis severa puede estar asociada a daño hepático irreversible que requerirá un retrasplante como única solución. Por todo ello el origen de estas alteraciones debe ser determinado con precisión y debe distinguirse entre una complicación mecánica (fístula, estenosis) y un problema médico, ya sea inmunológico (rechazo), infeccioso (CMV, VHC), iatrogénico, etc¹⁰⁹.

En general, la evaluación precoz de la integridad de la vía biliar debe ser un paso esencial en todo paciente que presenta alteraciones de la función hepática después de un trasplante hepático. En algunos grupos se propone la realización de la colangiografía en el donante^{90,103}, en otros la biopsia post-reperfusión para el diagnóstico precoz de las complicaciones biliares y el rechazo celular⁹¹) incluso en algunos más se utiliza la exploración colangiográfica bajo protocolo. Algunos autores preconizan la práctica de la colangiografía se practica entre el cuarto y séptimo día postoperatorio, mientras que otros aconsejan su realización entre el décimo cuarto y vigésimo primer día, con índices adecuados de sensibilidad y especificidad para

la detección de las complicaciones biliares similar en ambos grupos⁹²⁻⁹⁴.

En nuestro grupo se realiza una colangiografía transkehr cuando hay alguna sospecha de complicación biliar fundamentada por la presencia de ictericia, alteración del perfil hepático o dilatación de la vía biliar por ecografía abdominal, cuando no existe tubo de Kehr o se ha realizado anastomosis biliodigestiva se puede realizar una CPRE o una colagioresonancia.

La retirada del tubo de Kehr se realiza en un amplio margen de tiempo en el postrasplante, éste periodo oscila entre la sexta semana y el sexto mes⁹⁴. Nuestra política a este respecto es la retirada previo control colangiográfico al tercer mes postrasplante.

La realización de este trabajo nos ha permitido la comparación con otros estudios^{43-48, 89}. La incidencia de complicaciones, la presencia de fístula, litiasis y estenosis, las características de los pacientes, y los factores de riesgo, son similares a los descritos en dichos estudios. En nuestra experiencia se presentan con mayor frecuencia las fístulas con respecto a las estenosis 8.8% vs. 7.0%, mientras que en estudios previos como el de Grief y cols⁴⁴ las estenosis son más frecuentes que las fístulas. Otro aspecto importante es insistir en la definición de complicación biliar, ya que la incidencia de las complicaciones biliares dependerá de cómo se definan y como se cuantifiquen. De tal manera que en varias ocasiones una fístula biliar puede ser una manifestación precoz de una trombosis arterial, por lo que, ante una complicación biliar debe ponerse en marcha un estudio para descartar una complicación arterial y planificar su tratamiento, que puede ser quirúrgico o

mediante radiología intervencionista, si bien desgraciadamente en no pocas ocasiones la solución definitiva pasa por la realización de un trasplante^{110, 111}. El tratamiento de las complicaciones biliares representa un abanico de opciones médicas, endoscópicas, radiológicas y quirúrgicas. En muchas ocasiones será necesaria la combinación de varias de ellas, todo dependerá del tipo y localización de la complicación biliar. Es necesario enfatizar que es importante el momento de presentación ya que las complicaciones que se presentan durante los primeros dos años postrasplante son más susceptibles de curación con respecto a las que aparecen a más largo plazo.

Fístulas

En nuestra serie hubo 56 episodios de fístula biliar en 56 pacientes, lo que representa una incidencia global del 8.3%. La cifra es más baja en el trabajo de Greif y cols⁴⁴ donde las fístulas constituyeron el 3.2%, sin embargo ésta cifra fue aún más baja en el trabajo de Verran y cols⁽⁴⁸⁾ con un 1.6%. En este grupo no utilizan tubo de Kehr. Las fístulas biliares aparecieron precozmente en el postoperatorio. El tiempo medio de aparición fue de 30 días. El 25% fueron diagnosticadas el día decimocuarto y el 50% se presentaron el día 30 postoperatorio. Por otra parte en el 75% de las fístulas el diagnóstico fue realizado durante los primeros 60 días postrasplante. Esto se corresponde con las cifras publicadas por varios autores⁴⁴⁻⁴⁸ En nuestra serie, las fugas relacionadas con la

retirada del tubo de Kehr se corresponden al 32.4% y el 67.6% restante no estuvieron relacionadas con el Kehr. Esto significa que en una tercera parte de nuestros pacientes el tubo de Kehr está relacionado con las fugas biliares comparado con el 20-30% referido en la literatura^{44,94,104}.

El cuadro clínico de los pacientes se caracterizó por una peritonitis en el 91.1% de los casos aunque de manera atípica. En el 15.6% la fístula biliar se asoció a peritonitis biliar con formación de un biloma. El diagnóstico inicial de muchas de éstas fistulas se realiza inicialmente con el uso de la ecografía como es habitual en otras series⁹⁴ aunque en nuestro grupo se diagnosticaron con el uso de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) en el 90% de los pacientes.

Estos datos no pueden ser comparados ampliamente con otros, ya que en la mayoría de ellos hay poca información contrastada relacionada con el cuadro clínico y el abordaje diagnóstico.

Desde el punto de vista terapéutico el manejo de éstas complicaciones fue conservador en el 16.1% de los casos, mediante abordaje endoscópico (CPRE) en el 25% y radiología intervencionista (CPTH) en el 5.4%. Los pacientes tratados quirúrgicamente correspondieron al 48.1%. Se recolocó el Kehr y se reconstruyó la anastomosis coledococoledociana termino-terminal en el 17.9% o se reconvirtió la anastomosis coledococoledociana en una anastomosis hepáticoyeyunal en el 30.4%. En el 7.1% se reconstruyó la anastomosis hepático yeyunal. En general en casi todas las series el tratamiento empleado para las fistulas biliares fue quirúrgico entre el 50-60% de

los casos, en el resto se emplearon alternativas no quirúrgicas que oscilaron entre el tratamiento conservador, endoscópico y radiológico en porcentajes similares a los nuestros^{44, 48, 89}. En comparación, existe un grupo con 379 trasplantes que empleó en solo el 18% el tratamiento quirúrgico, mientras que en el 82% restante el tratamiento fue conservador con buenos resultados¹¹².

Respecto a los resultados en el 46.4% de nuestros pacientes se consiguió la curación y mejoría en el 23.2%. Sin embargo el 23.2% de los pacientes restantes no respondieron al tratamiento inicial y fueron derivados a cirugía. El 7.1% de los pacientes con fistulas de la vía biliar fueron retrasplantados. Hubo 11 muertes relacionadas con la fistula, 9 en receptores de un primer trasplante, uno en un receptor de un segundo trasplante y otro paciente presentó la fistula tanto en el primer como en el segundo trasplante. Nuestra mortalidad por fistula biliar fue del 2.3% oscilando en la mayoría de las series entre el 1-6%⁴⁴.

Estenosis biliar

Respecto a la estenosis apareció en 46 pacientes, con una incidencia de 9.33% tras un primer trasplante, mientras que tras un retrasplante se presentó en cuatro pacientes con un incidencia global del 6.25%, solo un enfermo desarrolló estenosis en el primer y segundo trasplante. Comparativamente Colonna y cols⁴³ refieren una incidencia de estenosis biliar del 4%, Grief y cols⁴⁴ del 5.1%, mientras que Thethy y cols¹¹² comunican el 9%. El tiempo medio de presentación fue de 12.43 ± 20.4 meses postrasplante con una mediana de 4.3.

El 32.6% de las estenosis se diagnosticaron durante el primer mes y el 50% de los diagnósticos estaban realizados al cuarto mes postrasplante. En varias series el tiempo de presentación de las estenosis fue entre el tercer y sexto mes^{43-44, 48, 94, 112}. La estenosis fue única en 89.1%, y múltiple en el 10.8% de los pacientes como en otras series^{44, 141}.

La estenosis fue anastomótica en el 82.6%, no anastomótica en el 10.9 %, y mixta en el 4.3%. La incidencia de disfunción del esfínter de Oddi fué del 2.2%. La literatura revisada es similar coincide con nuestra serie en estos aspectos^{43, 44, 48, 112}. El cuadro clínico fue caracterizado por colestasis en el 45.6% y colestasis más colangitis en el 54.2%. El tratamiento fue conservador en el 4.3% de los pacientes, endoscópico mediante CPRE en el 13.0%, CPRE con EE mas dilatación y colocación de endoprótesis en 26.08%, CPTH aislada en el 4.3%, CPRE más CPTH en el 8.6%; quirúrgico, mediante recolocación del tubo de Kehr con reconstrucción de la anastomosis colédoco-colédoco fue preciso en el 24.3%, conversión a anastomosis hepaticoyeyunal en el 28.2%, reconstrucción de anastomosis hepaticoyeyunal en el 6.5%, resección de neuroma de amputación de la vía biliar en el 2.1% y drenaje de una compresión extrínseca en el 2.1%. Resumiendo, la CPRE fue utilizada en el 54.3% de los pacientes y fue el tratamiento inicial, mientras que la CPTH fue utilizada aisladamente en 13,6%, en el 41.3% de los pacientes el tratamiento fue la cirugía. Se decidió el tratamiento quirúrgico sobre todo en pacientes que no respondieron al tratamiento endoscópico, después de tres o más sesiones de dilatación y/o colocación de endoprótesis, con intervalo de tres a cuatro meses

entre cada dilatación y/o que tampoco respondieron a dilatación por CPTH. En el 15.2% la radiología intervencionista con CPTH fue utilizada. Respecto a la respuesta terapéutica en el 41.3% de los pacientes se consiguió la curación, mientras que en el 41.3% experimentaron mejoría, el 10.8% no respondieron al tratamiento y fallecieron en relación con la estenosis o complicaciones derivadas de la misma. Finalmente el 5.4% requirieron un retrasplante para solucionar la estenosis tras varios intentos terapéuticos de solución multidisciplinar. El abordaje terapéutico coincide con lo referido en la literatura que inicialmente fue no quirúrgico con el uso de CPRE según Thethy¹¹², y de CTHP acorde a Colonna⁴³, Verran⁴⁸, Thethy¹¹², Roumilac¹¹³, y finalmente quirúrgico en el 50%, aunque Greif y cols⁴⁴ emplearon la cirugía como tratamiento en el 75.5% con buenos resultados.

Síndrome de ocupación biliar. Litiasis biliar

En relación con el síndrome de ocupación biliar o litiasis biliar fue diagnosticado en 22 pacientes, con una incidencia de 4.46% en los receptores de un primer trasplante y en un receptor de un segundo trasplante. Greif y cols⁴⁴ describen una incidencia del 1.6% y Thethy y cols¹¹² del 1.5%. Nuestra incidencia es elevada probablemente porque los estudios previos tienen un menor tiempo de seguimiento. La litiasis se presentó aislada en el 43.4% de los casos, asociada a estenosis en el 30.4%, asociada a fístula en el 21.7% y en el 4.5% se asoció a estenosis y fístula.

El tiempo medio de presentación, fue de 17.03 ± 22.16 meses. El 36.4% se diagnosticaron al tercer mes y el 54.5% al cuarto mes postrasplante. Sin embargo, el 77.3% se diagnosticó al mes 21° lo que constituye un periodo amplio de presentación a largo plazo. Respecto a la localización de la litiasis, fue intrahepática en el 18.2%, extrahepática en el 54.5% y mixta en el 27.3% pacientes. Por lo que se refiere al numero de cálculos, fue múltiple en el 78.3% y única en el 21.7% de los casos. En la literatura no son explícitos los datos respecto a la localización, el número de episodios, o el tipo de obstrucción, por lo que es difícil establecer comparaciones con nuestros resultados. El tiempo de presentación tampoco estaba definido en las pocas series publicadas y en éstas la presentación fue posterior al primer año postrasplante.

El cuadro clínico fue variable y caracterizado por colangitis y colestasis en el 56.5% y solo colestasis en el 43.4%. El número de episodios de litiasis por paciente fue en el 82.6% único, el 13% presentó dos episodios y el 4.4% tres. El 90% de los diagnósticos fueron realizados por ecografía y/o CPRE.

Todos los pacientes recibieron tratamiento médico, caracterizado por medicación (Ursochol® 150 mg 3-4 comprimidos al día) en el caso de barro biliar o litiasis, endoscópico y/o quirúrgico, sobre todo en el caso de litiasis única. En el 9.1% de los casos se utilizó el ácido ursodesoxicólico ya que presentaban barro biliar, también llamado "sludge". La variante terapéutica más frecuente fue la CPRE más EE en el 27.3%, CPRE más EE con colocación de endoprótesis en el 22.7%, y combinación de técnicas endoscópicas más radiológicas (CPTH mas CPRE y EE con dilatación) en el 13.6%.

En el 4.5% se utilizó la CTPH aislada con buena respuesta. Finalmente se requirió cirugía mediante derivación biliodigestiva, después de varios intentos endoscópicos y radiológicos en el 9.1%. En el 13.6% fue necesaria la conversión a anastomosis hepáticoyeyunal sin tratamientos previos. El 95.5% de los pacientes estaban curados o con mejoría tras el primer tratamiento y solo en el 22.7% se requirió el uso de la cirugía para resolver la litiasis. Estas cifras son similares a las referidas por Tung y cols¹⁴² y Pfau y cols¹⁴³.

En la mayoría de los trabajos la CPRE constituyó la herramienta terapéutica inicial en más del 50% según Davidson⁸⁹, y Roumilhac¹¹³, sin embargo; autores como Grief y cols⁴⁴ o Verran⁴⁸ prefieren el tratamiento quirúrgico para éste tipo de complicación aunque éstos últimos autores empleaban en la reconstrucción biliar la anastomosis coledoco-colecisto-coledocal, lo cual puede favorecer un sesgo en los resultados.

Valoración final

Al analizar de manera global y específica cada complicación no observamos que las complicaciones biliares influyeran de manera decisiva sobre la mortalidad, ya que solo el 3,1% de los pacientes fallecieron en relación con la misma, por debajo de otras complicaciones postrasplante. Al hacer la comparación de las curvas de supervivencia entre los dos grupos de casos y controles no hubo diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo la diferencia de la supervivencia del injerto fue significativamente menor en el

grupo de las complicaciones biliares ($P<0.0005$).

El trasplante también influyó sobre la supervivencia con significación estadística sobre el grupo de pacientes con complicaciones biliares ($P<0.05$).

En el estudio de Greif y cols⁽⁴⁴⁾ la mortalidad relacionada con las complicaciones biliares fue del 9.6%, es decir casi tres veces más alta que en nuestra serie. Este estudio se eligió como referente porque es el de mayor número de pacientes con complicaciones biliares publicado.

Al realizar el análisis multivariante encontramos cuatro parámetros importantes y significativos que están relacionados con la aparición de complicaciones biliares: la edad del donante y del receptor, ya que cuando sobrepasan los 50 años existen 1.6 y 1.7 veces más posibilidades respectivamente de que se presente una complicación biliar. Por otra parte, el rechazo crónico constituye un factor de riesgo para desarrollar una complicación biliar, dos veces más que en un paciente que no presenta rechazo. Y finalmente, el haber presentado una complicación biliar previa favorece la aparición de una segunda complicación con un riesgo 1.5 veces superior a cuando no ha habido dicha complicación. Es difícil definir a largo plazo el papel que desempeña el rechazo celular y ductopénico sobre el epitelio biliar en las complicaciones biliares, no en el contexto descrito de la trombosis arterial con lesiones isquémicas, sino en el momento inicial y en el lento progreso que condiciona la formación de las fístulas, litiasis y estenosis. Finalmente desde el punto de vista profiláctico la mejor manera de disminuir la incidencia de CB, pasa por desarrollar una técnica quirúrgica exquisita, tanto en el donante como en el receptor, en este

sentido se deber tener especial atención en la reconstrucción para asegurar una anastomosis biliar bien irrigada, sin redundancia ni tensión y con vascularización correcta de los muñones anastomóticos. Por ello es necesario evitar la disección excesiva de la vía biliar en el proceso de obtención del órgano y también en el receptor. Así como evitar la utilización excesiva del electrocauterio debe ser abolida de la zona de los muñones anastomóticos.

Conclusiones

6. CONCLUSIONES

1. La reconstrucción biliar sigue siendo una causa frecuente de morbilidad en los pacientes sometidos a trasplante hepático con injerto entero de cadáver, ya que en nuestra experiencia con 557 trasplantes hepáticos, la incidencia de complicaciones biliares fue del 19,34%.
2. La fístula biliar, fue la complicación biliar más frecuente, apareciendo en el 8,3% de los primeros trasplantes y constituyendo el 45,16% de todas las complicaciones biliares.
3. La fístula biliar suele aparecer precozmente y el 50% de los episodios en el primer mes, y el 32.4% de los episodios estuvo relacionado en nuestra serie con la retirada del tubo de Kehr.
4. La peritonitis es la manifestación clínica más frecuente de la fístula biliar y precisó en casi la mitad de los casos corrección quirúrgica, pudiéndose resolver mediante técnicas invasivas no quirúrgicas el resto de los episodios.
5. La estenosis biliar fue la segunda complicación biliar más frecuente, apareciendo en el 9,3% de los primeros trasplantes y constituyendo el 37,09 % de todas las complicaciones biliares.
6. La estenosis biliar fué anastomótica en el 82.6% de los casos, apareció más tarde que la fístula, con una mediana de 4.3 meses, y en el 54.2% de los casos su presentación fue una colangitis, precisando corrección quirúrgica en el 41.3% de los episodios.

7. La litiasis biliar fue la menos frecuente de las complicaciones biliares, apareciendo en el 4,4% de los primeros trasplantes y constituyendo el 17,74 % de todas las complicaciones biliares.
8. La litiasis biliar, extrahepática (54,3%) y múltiple en el 78,3% de los episodios, fue la complicación biliar de aparición más tardía, con una media de aparición de 17.03 meses, y en el 47,8% de los casos se presentó clínicamente en forma de colangitis y colestasis, precisando corrección quirúrgica en el 22,7 % de los episodios.
9. La edad del donante y del receptor superior a 50 años fueron factores de riesgo de complicación biliar en el análisis multivariante.
10. Se observó una tendencia a menor incidencia de complicación en la vía biliar en los trasplantes realizados durante los últimos siete años analizados en relación a periodos previos, fundamentalmente a expensas de reducción en la incidencia de fístula biliar.
11. Las complicaciones biliares, y de manera especial la fístula biliar, disminuye la supervivencia del injerto y del paciente con diferencia estadísticamente significativa en relación a los pacientes que no desarrollan complicaciones. La causa de muerte más frecuente en estos pacientes es la sepsis.

Bibliografía

7. BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Cuervas-Mons V, Castillo-Olivares JL. Introducción al trasplante de órganos y tejidos. 1996. Ediciones Arán.
- 2.- Moore FD, Wheeler HB, Demissianos et al. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. transplantation of veins and organs . Ann Surg. 1960; 152: 374-387.
- 3.- Starzl T. The birth of clinical Organ Transplantation. J. Am. Coll. Surg 2001 ; 192 :431-446 .
- 4.- Starzl T, Iwatsuki S, Shaw B. Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR. Analysis of liver transplantation. Hepatology 1984 ; 4 : 475-505.
- 5.- Toledo – Pereyra LH. Basic Concepts in Organ Procurement, perfusion and preservation. Academic Press. New York. 1982 .Pp:10.
- 6.- Cuende N. Resultados del Registro Español de trasplante hepático. Cirugía Española 2002; 71: 3-14.
- 7.- Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Liver Transplantation. NEJM. 1989 ; 321: 1014 – 1022.
- 8.- UNOS 1991 . Report of Center specific graft and patients survival rates. Washington .DC , US Department of Health and Human Services, 1991.
- 9.- Sorrell M, Keeffe E, Henderson M. Long term management of the liver transplant patient. Liver Transplantation 2001;7: S1 (SUPPL. I).
- 10.- European Liver Transplant Registry. Consultado en Abril. 2006.
http://www.eltr.org/publi/index_rv.php3

- 11.-Registro Español de Trasplante Hepático.2002.
<http://ww1.msc.es/ont/esp/registro/introd.htm>. Dic 2003
- 12.- Moore FD, Wheele HB, Demissianos HV, Smith LL, Balankura O, Abel K, Greenberg JB, Dammin GJ. et al. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. Ann Surg 1960 ; 152 : 374-387.
- 13- Starzl TE, Kaupp HA,Jr, Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. Surg.Gynecol. Obstet. 1960 ; 11 : 733-743.
- 14.- Starzl T, Marchioro T, Von Kaulla K , Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in human. Surg. Gynecol. Obstet. 1963 ; 117 :659-676.
- 15.- Starzl T, Groth C, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ Jr, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. Ann. Surg. 1968 ; 168 : 392-415.
- 16.- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Schade RR, Shaw BW Jr, Hakala TR, Rosenthal JT, Porter KA. Evolution of liver transplantation. Hepatology 1982 ; 2: 614-636.
- 17.- Wiesner R. Current Indications, Contraindications, and Timing of Liver Transplantation. In "Transplantation of the Liver" by R.Busuttil and G.Klintmalm. Editorial:W.B. Saunders. Pp:71.

- 18.- Shaw BW Jr, Hakala T, Rosenthal JT, Iwatsuki S, Broznick B, Starzl TE. Combination donor hepatectomy and nephrectomy and early functional results of allografts. Surg. Gynec. Obstet 1982 ; 155: 321-325.
- 19.- Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. Surg. Gynec. Obstet. 1987; 165: 343-348.
- 20.- Margarit C, Martínez V, Jaurrieta E, Deulofeu R. Trasplante hepático: experiencia con la hepatectomía en el donante. Cir. Esp. 1988; 43: 19-26.
- 21.- Nazakato P, Concepción W, Bry W, Esquivel C. Total abdominal evisceration: an en-bloc technique for abdominal organ harvesting. Surgery 1992; 111: 37-47.
- 22.- Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. Surg. Gynec. Obstet 1984; 158: 223-230.
- 23.- Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, Gordon RD, Shaw BW Jr. Refinements in the surgical technique of liver transplantation. Sem. Liv. Dis. 1985; 5: 23-29.
- 24.- Williams J. Transplantation procedures in Hepatic Transplantation, Williams J.W. Saunders Co. Philadelphia 1990: 31- 43.
- 25.- Tzakis A., Todo S, Starzl T. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. Ann Surg. 1989; 210: 649-652.
- 26.- Shaw BW Jr, Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC Jr, Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Venous bypass in clinical liver transplantation. Ann. Surg. 1984; 200: 524-534.

- 27.-Wall WJ, Grant DR, Duff JH, Kutt JL, Ghent CN, Bloch MS. . Liver transplantation without venous bypass. *Transplantation* 1987; 43: 56-61.
- 28.- Starzl T, Iwatsuki S, Shaw B. A growth factor in fine vascular anastomoses. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1984; 159: 164-165.
- 29.- Shaw BW Jr, Iwatsuki S, Bron K, Starzl TE. Portal vein grafts in hepatic transplantation. *Surg. Gynecol. Obstet.* 1985; 161: 66-68.
- 30.- Santoyo J, Suárez M, Fernández-Aguilar J, Pérez Daga JA, Ramírez CP, Jiménez M, Navarro A, González Poveda I, González Sánchez A, Bondia JA, De la Fuente PeruchoA. Trombosis venosa portal y trasplante hepático. *Cir. Esp.* 2002; 71: 51-57.
- 31.-Stange B, Glanemann M, Nussler NC, Bechstein WO, Neuhaus P, Settmacher U. Indication, technique and outcome of portal vein arterialization in orthotopic liver transplantation. *Transpl. Proc.* 2001; 33: 1414-1415.
- 32.-Martineau G, Porter KA, Corman J, Launois B, Schroter GT, Palmer W, Putnam CW, Groth CG, Halgrimson CG, Penn I, Starzl TE. Delayed biliary duct obstruction after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1972; 72: 604-610.
- 33.- Starzl T, PutmanC, Hansbrough J, et al Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, Porter KA, Reid HA.. Biliary complications after liver transplantation; with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* 1976; 81: 212-221.
- 34.- Bontempo F, Lewis JH, Van Thiel DH, et al. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage, and survival in adult liver transplantation. *Transplantation* 1985;39:532-536.

- 35.- Mazariegos G, Molmenti E, Kramer D. Early complications after liver transplantation. *Surg. Clin. North.* 1999 ; 1 :103-122.
- 36.- Clavien PA, Camargo CA Jr, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and clasification of negative outcomes in solid organ transplantation . *Ann. Surg* 1994 ; 220 : 109-120.
- 37.- Lewis D, Jenkins R. Biliary strictures after liver transplantation . *Surg. Clin. North.* 1994 : 74 :9667 –978 .
- 38.- Porayko MK, Kondo M, Steers JL. Liver transplantation : Late Complications of the biliary tract and their management . *Sem. Liv. Dis.* 1995 ;15 : 139 – 155.
- 39.- Lemmer ER, Spearman CW, Krige JE, Millar AJ, Bornman PC, Terblanche J, Kahn D. The management of biliary complications following orthotopic liver trasplantation. *S. Afr. J. Surg.* 1997;35:77-81.
- 40.- O'Connor TP, Lewis WD, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation .*Arch. Surg.* 1995 ; 130 : 312- 317.
- 41.- Calne RY, Williams R. Liver transplantation. *Curr Probl Surg* 1979;16:144.
- 42.- Williams R, Smith M, Shilkin KB, Herbertson B, Joysey V, Calne RY. Liver transplantation in man: The frequency of rejection, biliary tract complications, and recurrence of malignancy based on an analysis of 26 cases. *Gastroenterology* 1973; 64: 1026-1048.
- 43.- Colonna JO 2nd, Shaked A, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, McDiarmid SV, Millis JM, Goldstein LI, Busuttil RW. Biliary strictures complicating liver transplantation. *Ann Surg* 1992;216:344-352.

- 44.- Greif F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Casavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, Todo S, Fung JJ, Starzl TE. The incidence, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1994;219:40-45.
- 45.- D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Pirsch JD, Sollinger HW, Reed A, Knechtle SJ, Hoffman RM, Belzer FO. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1991;23:1956-1957.
- 46.- Rossi G, Lucianetti A, Gridelli B, Colledan M, Caccamo L, Albani AP, Galmarini M, Fassati LR, Galmarini D. Biliary tract complications in 224 liver transplants. *Transplant Proc* 1994;26:3626-3628.
- 47.- Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side to side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg* 1994;219:426-434.
- 48.- Verran DJ, Asfar SK, Ghent CN, Grant DR, Wall WJ. Biliary reconstruction without T-tubes as stents in liver transplantation: Report of 502 consecutive cases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:365-373.
- 49.- Wall WJ, Grant DR, Mimeault R, Girvan DP, Duff JH. Biliary tract reconstruction in liver transplantation. *Can J Surg* 1989; 32: 97-100.
- 50.- Asfar S, Metrakos P, Fryer J, Verran D, Ghent C, Grant D, Bloch M, Burns P, Wall W. An analysis of late deaths after liver trans-plantation. *Transplantation* 1996;61:1377-1381.

- 51.- Backman L, Gibbs J, Levy M, McMillan R, Holman M, Husberg B, Goldstein R, Gonwa TA, Klintmalm G. Causes of late graft loss after liver transplantation. *Transplantation* 1993;55:1078-1082.
- 52.- Northover JMA, Terblanche J. A new look at the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications. *Br J Surg* 1979;66:379-384.
- 53.- Rouch DA, Edmond JC, Theistlewaite LR, Mayes JT, Broelsch CE. Choledochocholedochostomy without a T-tube or internal stent in transplantation of the liver. *Surgery* 1990;170:239-244.
- 54.- Rolles K, Dawson K, Novell R, Hayter B, Davidson B, Burroughs A. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T-tube splintage. *Transplantation* 1994;57:402-404.
- 55.- Vougas V, Rela M, Gane E, Muiesan P, Melendez HV, Williams R, Heaton ND. A prospective randomized trial of bile duct reconstruction at liver transplantation: T tube or no T tube?. *Transpl Int* 1996;9:392-395.
- 56.- Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K, Launois B, Fagniez PL, Belghiti J, Wolff P, Houssin D, Soubrane O. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T-tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001;233:432-437.
- 57.- Reichert PR, Renz JF, Rosenthal P, Bacchetti P, Lim RC, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC. Biliary complications of reduced-organ liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:343-349.

- 58.- Egawa H, Uemoto S, Inomata Y, Shapiro AM, Asonuma K, Kiuchi T, Okajima H, Itou K, Tanaka K. Biliary complications in pediatric living-related liver transplantation. *Surgery* 1998;124:901-910.
- 59.- Stratta RJ, Wood P, Langnas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1989;106: 675-684.
- 60.- Ostroff JW, Roberts JP, Gordon RL, Ring EJ, Ascher NL. The management of T tube leaks in orthotopic liver transplant recipients with endoscopically placed nasobiliary catheters. *Transplantation* 1990;49:922-924.
- 61.- Rossi A, Grosso C, Zanzi G, Gambitta P, Bini M, DeCarlis L. Long-term efficacy of endoscopic stenting in patients with stricture of the biliary anastomosis after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 1998;30:360-366.
- 62.- Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA, Bron KM, Tzakis A, Esquivel CO, Starzl TE. Cholangiographic findings in hepatic artery occlusion after liver transplantation. *AJR AmJ Roentgenol* 1987;149:485-489.
- 63.- Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Hay E, Buckel EG, Wiesner RH, Krom RH. Ischaemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:49-53.
- 64.- Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, Wiesner RH, Krom RA. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1993;17:605-609.

- 65.- Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, Perkins JD, Krom RAF. Acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1987;7:476-483.
- 66.- Waldman WJ, Knight DA, Adams PW. In vitro induction of endothelial HLA class II antigen expression by cytomegalovirus activated CD4T-cells. *Transplantation* 1993;56:1504-1512.
- 67.- Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, Bron KM, Campbell WL. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1988;151:943-946.
- 68.- Hussaini SH, Sheridan MB, Davies M. The predictive value of transabdominal ultrasonography in the diagnosis of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 45: 900-903.
- 69.- Laghi A, Pavone P, Catalano C, Rossi M, Panebianco V, Alfani D, Passariello R. MR cholangiography of late biliary complications after liver transplantation. *Am J Roentgenol* 1999; 172:1541-1546.
- 70.- Fulcher AS, Turner MA. Orthotopic liver transplantation: Evaluation with MR cholangiography. *Radiology* 1999;211: 715-722.
- 71.- Schwartz DA, Pettersen BT, Poterucha JJ, Gostont CJ. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000;51:169-174.

- 72.- Mahajani RV, Cotler SJ, Uzor F. Efficacy of endoscopic management of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Endoscopy* 2000;32:843-949.
- 73.- Lopez RR, Brenner KG, Ivancek K, Keefe EB, Deveney CW, Pinson CW. Management of biliary complications after liver transplantation. *Am J Surg* 1992;163:519-524.
- 74.- Rizk RS, McVicar JP, Emond MJ, Rohrmann CA Jr, Kowdley KV, Perkins J, Carithers RL Jr, Kimmey MB. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: Effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc* 1998;47:128-135.
- 75.- Ward EM, Kiely MJ, Maus TP, Wiesner RH, Krom RAF. Hilar biliary strictures after liver transplantation: Cholangiography and percutaneous treatment. *Radiology* 1990;177:259-263.
- 76.- Connor TP, Lewis D, Jenkins RL. Biliary tract complications after liver transplantation. *Arch Surg* 1995; 130:312-317.
- 77.- Barton P, Steininger R, Maeier A, Muhlbacher F, Lechner G. Biliary sludge after liver transplantation: Treatment with interventional techniques versus surgery and/or oral chemolysis. *Am J Roentgenol* 1995;164:865-869.
- 78.- Stieber AC, Ambrosino G, Kahn D. An unusual complication of choledochocholedochostomy in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1988;20:619-621.

- 79.- Douzdzian V, Abecassis MM, Johlin FC. Sphincter of Oddi dysfunction following liver transplantation. Screening by bedside manometric evaluation. *Dig Dis Sci* 1994;39:253-255.
- 80.- Koneru B, Zajko AB, Sher L, Marsh JW, Tzakis AG, Iwatsuki S, Starzl TE. Obstructing mucocele of the cystic duct after transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1989;168:394-396.
- 81.- Zajko AB, Bennett MJ, Campbell WL, Konery B. Mucocele of the cystic duct remnant in eight liver transplant recipients: Findings at cholangiography, CT, and US. *Radiology* 1990;177:691- 693.
- 82.- Moser M., Wall W. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transp.* 2001; S46-S52.
- 83.- Herrera L, Martino E, Rodríguez J, Cagigas MA, Castillo J, Hernánz de la fuente F, Casanova D, Casafont F, Solares G, Figols J, González F. El neuroma traumático como causa de ictericia obstructiva en pacientes con trasplante hepático. Abstract presentado en el 7º. Congreso de la Sociedad Catalana de Trasplantes, Barcelona, Febrero, 2003. Libro de resúmenes. Pp: 151.
- 84.- Mentha G., Rubbia.Brandt L., Orci L. Traumatic Neuroma with biliary duct obstruction after orthotopic Liver Transplantation. *Transplantation* 1999; 67: 177- 179.
- 85.- Davidson B, Rai R, Kurzawinski T. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation.*Br.J. Surg.* 1999; 86: 447-452.

- 86.- Nuño J, Vicente E, Turrión VS, Pereira F, Ardaiz J, Cuervas V, Barcena R, García M, San Roman AL, Candela A, Honrubia A, Moreno A. Biliary tract reconstruction after liver transplantation: with or without T tube?. *Transplant. Proc.* 1997; 29: 564-565.
- 87.- Randall HB, Wachs ME, Somberg KA, Lake JR, Emond JC, Ascher NL, Roberts JP. The use of the T tube after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 258-261.
- 88.- Lake J. Long term management of biliary tract complications. *Liver Transp. Surg.* 1995; 1: 45-54.
- 89.- Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, Burroughs A, Rolles K. Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies. *Liver Transp.* 2000; 6: 201-206.
- 90.- Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Xiol X, Baliellas C, Jaurrieta E. Postreperfusion biopsies are useful in predicting complications after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2001 ; 7: 432-435.
- 91.- Webb M, Puig R, Khan F, Nery J, Russell E, Tzakis A. Intraoperative donorcholangiography. *Liv. Transp. Surg.* 1998; 4: 297-299.
- 92.- Shah SR, Dooley J, Agarwal R, Patch D, Burroughs AK, Rolles K, Davidson BR. Routine endoscopic retrograde cholangiography in the detection of early biliary complications after liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2002 ; 8 :491-4.

- 93.- Klein AS, Savader S, Burdick JF, Fair J, Mitchell M, Colombani P, Perler B, Osterman F, Williams GM. Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 818-823.
- 94.- Vallera RA, Cotton PB, Clavien PA. Biliary reconstruction for liver transplantation and management of biliary complications: overview and survey of current practice in the United States.
- 95.- Wall WJ, Grant DR, Duff JH. Biliary tract reconstruction using external cholecystostomy without stenting in liver transplantation. *Transplantation Proc.* 1988;20 (Suppl. 1): 541.
- 96.- Mc Donald V, Matalon TA, Patel SK, Brunner MC, Sankary H, Foster P. Biliary strictures in hepatic transplantation. *J of Vasc and Intervent Radiol.* 1991; 2: 533.
- 97.- Wolfsen H, Porayko MK, Hughes RH, Gostout CJ, Kron RAF, Wiesner RH. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 955.
- 98.- Northover J, Terblanche J. Bile duct blood supply; its importance in human liver transplantation. *Transplantation* 1981; 26: 67-69.
- 99.- Klein AS, Savader S, Burdick JF, Fair J, Mitchell M, Colombani P, Perler B, Osterman F, Williams GM. Reduction in morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 818-823.
- 100.- Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Tzakis A, Starzl TE. Biliary tract complications in human liver transplantation. *Transplantation* 1987; 43, 47-51.

- 101.- Stapleton GN, Hickman R, Terblanche. Blood supply of the right and left hepatic ducts. Br. J. Surg. 1998; 85: 202-207. cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation. Am J Gastroenterol 1992; 87: 955.
- 102.- Gholson CF, Gazi Z, Mc Donald J. Endoscopic diagnosis and management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. Dig. Dis. Sci. 1996; 41: 1045- 1053.
- 103.- Webb M, Puig R, Khan F, Nery J, Russell E, Tzakis A. Intraoperative Donor Cholangiography. Liv. Transp. Surg. 1998; 4: 297-299.
- 104.- Kuo P, Lewis D, Stokes K, Pleskow D, Simpson MA, Jenkins RL. A comparasion of operation, endoscopic retrograde cholagiopan-creatography, and percutaneous transhepatic cholagiography in biliary complications after hepatic transplantation. J.Am. Coll. Surg. 1994; 179: 177-181.
- 105.- Castellón Pavón C, Gomez Sanz R, Moreno González E, Alonso Casado O, Loinaz Seguro C, González Pinto I. Reconversión de coledococoledocostomía a hepaticoyeyunostomía en el trasplante hepático. Cir. Esp. 1999; 65: 480-485.
- 106.- Robles Campos R. Complicaciones biliares del trasplante hepático. Cir. Esp. 1999; 65: 453-455.
- 107.- Shuhart, M, Kowdley K, Mc Vicar J, Rohrmann C, Mc donald M, Wadland D, Emerson S, Carithers R, Kimmey M. Predictors of bile leaks after T-tube removal in orthotopic liver transplant recipients. Liver Transpl. 1988; 4: 62-70.

- 108.- Sherlock SH, Dooley J. Cholestasis. En: Sherlock SH, Dooley J. eds. Disease of the liver and biliary system. 11^a Ed. Oxford: Blackwell Scientific; 202: 223.
- 109.- Ben Ari Z, Pappo O, Mor E. Intrahepatic Cholestasis after liver transplantation. Liver Transpl. 2003; 9: 1005-1018.
- 110.- Pastacaldi S, Texeira R, Montalto P, Rolles K, Burroughs A. Hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation: a review of nonsurgical causes. Liver Transpl 2001; 7: 75-81.
- 111.- Silva M, Jambulingam P, Gunson B, Mayer D, Buckels J, Mirza D, Bramhall S. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. Liver Transpl 2006; 12: 146-151.
- 112.- Thethy S, Thomson B, Pleass, Wigmore S, Madhavan K, Akyol M, Forsythe J, Garden J. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Clin Transplant 2004; 18: 647-653.
- 113.-Roumilhac D, Poyet G, Sergent G, Declerck N, Karoui M, Mathurin P, Ernst, Paris JC, Gambiez L, Pruvot FR. Long term results of percutaneous management for anastomotic biliary stricture after liver transplantation. Liver Transpl. 2003; 3; 394-400.
- 114.-Khettry U, Anand N, Faul P, Lewis D, Pomfret E, Pomposelli J, Jenkins RL, Gordon F. Liver Transplantation for Primary Biliary Cirrhosis: A Long-Term Pathologic Study. Liver Transpl 2003; 9: 87-96.

- 115.- Guichelaar MMJ, Benson JT, Malinchoc M, Krom RAF, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; 3: 885-890.
- 116.- George R. MacFaul and Roger W. Chapman. Sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol* 20:275–280.
- 117.- Shah J, Geoffrey W, Lee S, Lucey M, Brensinger C, Kochman M, Long W, Olthoff K, Shaked A, Ginsberg G. Biliary Casts After Orthotopic Liver Transplantation: Clinical Factors, Treatment, Biochemical Analysis. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1861–1867.
- 118.- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693–699.
- 119.- Yang ZY, Dong JH, Wang SG, Bie P. Prevention and management of biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2003 Apr;41:260-3
- 120.- Graziadei IW. Recurrence of primary sclerosing cholangitis after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2002 Jul;8:575-81.
- 121.- Holbert BL, Campbell WL, Skolnick ML. Evaluation of the transplanted liver and postoperative complications. *Radiol Clin North Am* 1995; 33: 521.
- 122.- Bowen AD, Hungate RG, Kaye RD, et al. Imaging in liver transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996; 34: 757.

- 123.- Keogan MT, McDermott VG, Price SK, et al. The role of imaging in the diagnosis and management of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1999; 173: 215.
- 124.- Kok T, Van der Sluis A, Klein JP, et al. Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound* 1996; 24: 103.
- 125.- Grande L, Pérez-Castilla A, Matus D, et al. Routine use of the T-tube in the biliary reconstruction of liver transplantation: is it worthwhile? *Transplant Proc* 1999; 31: 2396.
- 126.- Zemel G, Zajko AB, Skolnick ML, Bron KM, Campbell WL. The role of sonography and transhepatic cholangiography in the diagnosis of biliary complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1988; 151: 943.
- 127.- Campbell WL, Sheng R, Zajko AB, et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *Radiology* 1994; 191: 735.
- 128.- O'Connor HJ, Vickers CR, Buckels JA, et al. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography after orthotopic liver transplantation. *Gut* 1991; 32: 419.
- 129.- Soto JA, Barish MA, Yucel EK, Ferrucci JT. MR cholangiopancreatography: findings on 3D fast spinecho imaging. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 1397.
- 130.- Reinhold C, Bret PM. Current status of MR cholangiopancreatography. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166: 1285.

- 131.- Becker CD, Grossholz M, Mentha G, et al. MR cholangiopancreatography: technique, potential indications, and diagnostic features of benign, postoperative, and malignant conditions. *Eur Radiol* 1997; 7: 865.
- 132.- Ott R, Greess H, Aichinger U, et al. Clinical value of MRC in the follow-up of liver transplant patients with a choledochojejunostomy. *Abdom Imaging* 2002; 27: 336.
- 133.- McMaster P, Herbertson BM, Cusick C, et al. The development of biliary "sludge" following liver transplantation. *Transplant Proc* 1979;11:262–6.
- 134.- Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, et al. Biliary complications after liver transplantation: With special reference to biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* 1977;81:212–21.
- 135.- Muller GE, Bockhorn H, Fleischmann R, et al. A new therapeutic to overcome biliary sludge after liver transplantation. *Transplant Proc* 1981;13:845–7.
- 136.- McMaster P, Walton RM, White DG, et al. The influence of ischemia on the biliary tract. *Br J Surgery* 1980;67:321–4.
- 137.- Waldram R, Williams R, Calne RY. Bile composition and bile cast formation after transplantation of the liver in man. *Transplantation* 1975;19:382–7.
- 138.- McMaster P, Herbertson B, Cusick C, et al. Biliary sludging following liver transplantation in man. *Transplantation* 1978; 25:56–62.

- 139.- Barton P, Steininger R, Maier A, et al. Biliary sludge after liver transplantation: 2) Treatment with interventional techniques versus surgery and/or oral chemolysis. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:865–9.
- 140.- Portmann B, Wight DGD. Pathology of liver transplantation. In: Calne R, ed. *Liver transplantation*. London: Grune and Stratton, 1987:437–70.
- 141.- Gómez R, Moreno E, Castellón C, González-Pinto I, Loinaz C, García I. Choledochocholedochostomy Conversion to Hepaticojejunostomy due to Biliary Obstruction in Liver Transplantation. *World J. Surg.* 2001; 25: 1308–1312.
- 142.- Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis* 1999; 17: 133.
- 143.- Pfau PR, Kochman ML, Lewis JD, et al. Endoscopic management of postoperative biliary complications in orthotopic liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 55.

Apéndice I

A P É N D I C E I

INCIDENCIA, REPERCUSION CLINICA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS COMPLICACIONES DE LA VIA BILIAR EN PACIENTES QUE HAN RECIBIDO UN TRANSPLANTE HEPÁTICO.

1.-Datos generales del receptor

-Fecha:

-Numero:

-Nombre receptor:

-Numero historia:

-Edad receptor:

-Sexo receptor: V / M

-Enfermedad de base: (CÓDIGO)

2.-Datos generales del donante

-Edad donante:

-Sexo donante:

-Solucion preservacion: COLLINS / WISCONSIN

-Anastomosis biliar: C-C / H-Y

-Causa de muerte del donante:(CÓDIGO)

-Parada cardiaca donante: SI / NO

3.- Factores de riesgo

-Trombosis arterial: SI / NO precoz / tardia

-Compatibilidad A-B-O: identico / compatible / incompatible

-Periodo de ischemia (min.):

-Fase anhepatica (min.):

-CMV: ESTADO

D- / R-

D + / R-

D- / R +

D + / R +

-Rechazo agudo injerto: SI / NO

*Tiempo de aparicion post-tx

*Corticosenible: SI / NO

*Corticorresistente : SI / NO

*Uso de OKT3: SI / NO

Rechazo crónico:

*SI / NO

*Tiempo de aparicion post-TX (días)

4.-Complicación de la via biliar

Litiasis (síndrome ocupacional): SI / NO

-Tiempo de aparición post-tx:

-Localización: VB intrahepática / extrahepática / ambas

-Única / múltiple

-Repercusión clínica:

***Ninguna**

***Colestasis**

***Coolestasis + colangitis**

***Pancreatitis**

-Tratamiento: SI / NO:

***CPRE + EE US + endoprótesis / dilatación**

***CPTH: RX intervencionista**

***CIRUGIA (RECONVERSIÓN H-Y)**

***Tto. médico: ácido ursodesoxicólico**

-Respuesta:

***Curación**

***Mejoría**

***No respuesta / fallecimiento**

***Retrasplante**

-Precisó o prolongó ingreso hospitalario: si / no

-Número de episodios

Fístula: SI / NO

-Tiempo de aparición post-tx

-Relación con retirada tubo de kehr: si / no

-Repercusión clínica:

***Ninguna**

***Ascitis**

***Peritonitis**

-Tratamiento: SI / NO

***CPRE**

*** CTHP**

***CIRUGÍA: T-T/ H-Y / RECONSTRUCCION O RECONVERSION H-Y**

-Respuesta al tratamiento:

***Curación**

***Mejoría**

***No respuesta / fallecimiento**

***Retrasplante**

-Precisó o prolongó ingreso hospitalario: SI / NO

Estenosis: si / no

-Tiempo de aparición post-tx

-Única / múltiple

-Anastomótica / no anastomótica

-Repercusión clínica:

***Ninguna**

***Colestasis**

***Colestasis + colangitis**

-Tratamiento

***CPRE**

***CPTH**

***CIRUGÍA: RECONVERSION H-Y**

-Respuesta al tratamiento

***Curación**

***Mejoría**

***No respuesta / fallecimiento**

***Retrasplante**

-Preciso o prolongo ingreso hospitalario: si / no

Estado en la ultima revisión : D / M / A

-Estado del paciente

***Vivo**

***Muerto**

***Fecha:**

***Causa:**

*** Relación con problema biliar: si / no**

-Estado del injerto última revision:

*Funcionante

*Retrasplante. fecha / causa

*Bioquímica al diagnóstico:

-BR

-GOT

-GPT

-GGT

-FA

-Albúmina